

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. K. Betke

Die p-Tyraminausscheidung im Urin
bei gesunden Kindern verschiedener Altersstufen,
bei Kindern mit schwerer Enteritis, bei Kindern
mit Eiweißverwertungsstörungen des Darmes und
bei Frühgeborenen mit einer Tyrosinstoffwechselstörung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorsgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Uta Jaenicke
aus Wickersdorf

1967

9094

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. K. Betke

Die p-Tyraminausscheidung im Urin
bei gesunden Kindern verschiedener Altersstufen,
bei Kindern mit schwerer Enteritis, bei Kindern
mit Eiweißverwertungsstörungen des Darmes und
bei Frühgeborenen mit einer Tyrosinstoffwechselstörung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorsgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Uta Jaenicke
aus Wickersdorf

1967

Dekan: Professor Dr. F. Lembeck

1. Berichterstatter: Professor Dr. K. Betke
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Remmer

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I. E i n l e i t u n g	S. 1
1. Frühere Untersuchungen über die p-Tyramin-Ausscheidung im Urin	S. 1
2. Die Ausscheidung von Octopamin und Sympatol im Urin	S. 2
3. Die Herkunft des im Urin ausgeschiedenen p-Tyramins	S. 3
4. Der Stoffwechsel von p-Tyramin	S. 6
5. Die physiologische Wirkung von p-Tyramin	S. 9
6. p-Tyramin als pathogenetischer Faktor bei verschiedenen klinischen Syndromen	S. 10
7. Fragestellung	S. 11
II. P r o b a n d e n	S. 12
III. M a t e r i a l u n d M e t h o d e n	S. 14
I. Papierchromatographischer Nachweis der phenolischen Amine im Urin	S. 14
1. Anreicherung	S. 14
2. Papierchromatographie	S. 15
3. Nachweis	S. 15
II. Fluoreszenzoptische Bestimmung des p-Tyramins im Urin	S. 19
1. Bestimmung des unkonjugierten p-Tyramins	S. 19
2. Bestimmung des konjugierten p-Tyramins	S. 20
IV. E r g e b n i s s e	S. 22
V. B e s p r e c h u n g d e r E r g e b n i s s e	S. 34
VI. Z u s a m m e n f a s s u n g	S. 39
VII. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s	S. 41

E I N L E I T U N G

1. Frühere Untersuchungen über die p-Tyramin-Ausscheidung im Urin

1910 teilte BAIN mit, daß bei Fäulnisprozessen im Darm basische Substanzen entstehen, die im Urin ausgeschieden werden, und die nach intravenöser Injektion bei Hunden zu einer Blutdrucksteigerung führen. Eine dieser aus dem Urin extrahierten Substanzen hielt er für p-Tyramin. Er vermutete, daß die Retention von p-Tyramin bei Nierenerkrankungen die Ursache für den nephrogenen Hochdruck bildet (9). In der Folge befassten sich mehrere Autoren mit dem p-Tyramin-Gehalt in Blut und Urin bei renalem Hochdruck (39, 62, 63, 114). Die verwendeten Methoden waren weder quantitativ noch spezifisch. Erst ENGER und ARNOLD (1936) bestimmten p-Tyramin im Urin spezifisch mit der 1,2-Nitroso-naphtholreaktion. Jedoch ist auch diese Reaktion nicht absolut spezifisch, sondern erfaßt alle in para-Stellung substituierten Phenole. Die Werte von ENGER und ARNOLD zeigten Schwankungen von 0-2300 μ g/Tag und sprachen gegen einen Zusammenhang von p-Tyramin-Ausscheidung und renalem Hochdruck (26).

Durch die Entwicklung definierter Extraktionsbedingungen und den Ausbau der 1,2-Nitroso-naphtholreaktion zu einer genauen fluorimetrischen Methode schufen WAALKES und UDENFRIEND (1957) erstmalig die Möglichkeit, kleinste Mengen von p-Tyramin in biologischem Material zu bestimmen (109). Diese Methode wurde von OATES soweit modifiziert, daß sie für die Bestimmung der p-Tyramin-Ausscheidung im Urin zu verwenden war (75). Mit der Methode von OATES wurde in den letzten Jahren die p-Tyramin-Ausscheidung im Urin unter verschiedenen Gesichtspunkten untersucht. Neben Untersuchungen der normalen Ausscheidung bei Erwachsenen (58, 95) und größeren Kindern (103) liegen Untersuchungen der p-Tyramin-Ausscheidung nach Hemmung verschiedener Ferment-Systeme

(57, 75, 76, 95) nach bestimmter Diät (1, 45, 81) und Antibiotikagabe (2, 82), sowie bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen (58), Phenylketonurie (57) und Neuroblastom (103) vor.

2. Die Ausscheidung von Octopamin und Sympatol im Urin

Vor Betrachtung des p-Tyramin-Stoffwechsels und der damit zusammenhängenden Probleme soll der Stoffwechsel von p-Octopamin und von p-Sympatol kurz dargestellt werden, da diese beiden Amine auch mit der 1,2-Nitrosonaphtholreaktion erfaßt werden.

Octopamin (1-p-Hydroxyphenyläthanolamin) wurde von KAKIMOTO und ARMSTRONG im Urin und Gewebe von Ratten nach Hemmung der Monoaminoxidase nachgewiesen (47), später auch in geringen Mengen in normalem menschlichem Urin (48, 49). PISANO und Mitarbeiter zeigten, daß die Dopamin- β -oxydase, die Dopamin zu Noradrenalin oxydiert, nicht spezifisch ist, sondern auch p-Tyramin zu Octopamin oxydieren kann (86). Für diesen Stoffwechselweg spricht auch die Beobachtung, daß p-Tyramin in den sympathischen Nervenendigungen von Ratten zu Octopamin umgewandelt wird (22, 30), und daß Ratten nach Zufuhr von p-Tyramin vermehrt Octopamin ausscheiden (74). Octopamin wurde außerdem aus Citrusfrüchten isoliert (102), so daß neben der endogenen Entstehung auch die exogene Herkunft möglich ist.

p-Sympatol, das N-methylierte Derivat von Octopamin, wurde zum ersten Mal von PISANO und Mitarbeitern (87) und von KRAUPP und Mitarbeitern (52) im Urin nachgewiesen. Die Menge des im Urin ausgeschiedenen Sympatols schwankt nach ihren Angaben auch bei gleichen Individuen sehr stark (100-1900 μ g/Tag). KAKIMOTO und ARMSTRONG hielten dies für einen Hinweis auf die exogene Herkunft dieses Amins (48). Dafür spricht auch das Vorkommen von Sympatol in Organen (33, 101) und die Tatsache, daß es bisher nur nach Genuß von Orangen im Urin gefunden und auch nie im Gewebe nachgewiesen werden konnte (33, 81).

PISANO und Mitarbeiter vermuten jedoch, daß Sympatol über N-Methylierung von Octopamin durch das gleiche Enzym, das Noradrenalin zu Adrenalin umwandelt, endogen entstehen kann (87). Auch KRAUPP und Mitarbeiter diskutieren eine gesteigerte endogene Bildung von Sympatol im Zusammenhang mit Hochdruckkrisen (52). SCHELINE und Mitarbeiter konnten nachweisen, daß im Körper aus Dioxyverbindungen Monoxyverbindungen entstehen können. Daraus schließen sie, daß aus Adrenalin Sympatol endogen entstehen kann (91).

Gegenüber diesen Hypothesen erscheint die exogene Herkunft des Sympatols wahrscheinlicher.

Sympatol und Octopamin liegen in konjugierter Form im Urin vor (48).

3. Die Herkunft des im Urin ausgeschiedenen p-Tyramins

p-Tyramin kommt regelmäßig im Urin vor (46, 48, 57, 58, 81, 83, 84, 95). Trotz vieler Untersuchungen auf diesem Gebiet ist die Frage, woher das im Urin ausgeschiedene p-Tyramin stammt, noch umstritten.

In Betracht kommt:

- a) die exogene Bildung von Tyramin aus Tyrosin durch Dekarboxylasen der Darmbakterien (2, 16, 70, 82).
- b) die endogene Entstehung aus Tyrosin durch körpereigene Enzymsysteme (40, 41, 43, 44, 46, 48, 57, 58, 66, 75, 76, 95, 112).
- c) die Aufnahme von p-Tyramin mit der Nahrung (1, 45, 107).

ad a: Daß p-Tyramin bei der Einwirkung von Bakterien auf Eiweiß entsteht, ist bekannt, seit BRIEGER es 1885 aus gefaulten menschlichen Eingeweiden isolierte (19). Die Erklärung hierfür konnte GALE 1940 mit dem Nachweis der Tyrosindekarboxylase aus *Streptococcus faecalis* bringen (31). Auf die Bildung von p-Tyramin durch Darmbakterien weist auch die Tatsache hin, daß es im menschlichen Stuhl konstant vorkommt (16, 17).

Die Frage, wieviel von dem im Darm gebildeten p-Tyramin resorbiert und unverändert im Urin ausgeschieden wird, ist noch nicht geklärt. Frühere Arbeiten über die Aminresorption aus dem Darm widersprechen sich (68, 69, 79). HORWITZ und Mitarbeiter fanden bei oraler Gabe von p-Tyramin eine Ausscheidungsquote von 1-3% unveränderten p-Tyramins im Urin(45). Es ist jedoch denkbar, daß die erst im Colon gebildeten Amine zu einem höheren Prozentsatz unverändert resorbiert und im Urin ausgeschieden werden. AWAPARA und Mitarbeiter (2) und PERRY und Mitarbeiter (82) sind der Meinung, daß alles im Urin ausgeschiedene p-Tyramin von Darmbakterien produziert wird. Sie fanden, daß sich unter Chemotherapie (2, 82) und nach fünftägigem Fasten (2) die p-Tyramin-Ausscheidung im Urin beträchtlich vermindert. Daraus schlossen sie, daß die Höhe der p-Tyramin-Ausscheidung im Urin davon abhängt, inwieweit das Tyrosin der Nahrung durch Darmbakterien abgebaut wird.

ad b: Voraussetzung für eine endogene Entstehung von p-Tyramin ist, daß körpereigene Dekarboxylasen p-Tyrosin dekarboxylieren können. Ob diese Voraussetzung gegeben ist, ist umstritten:

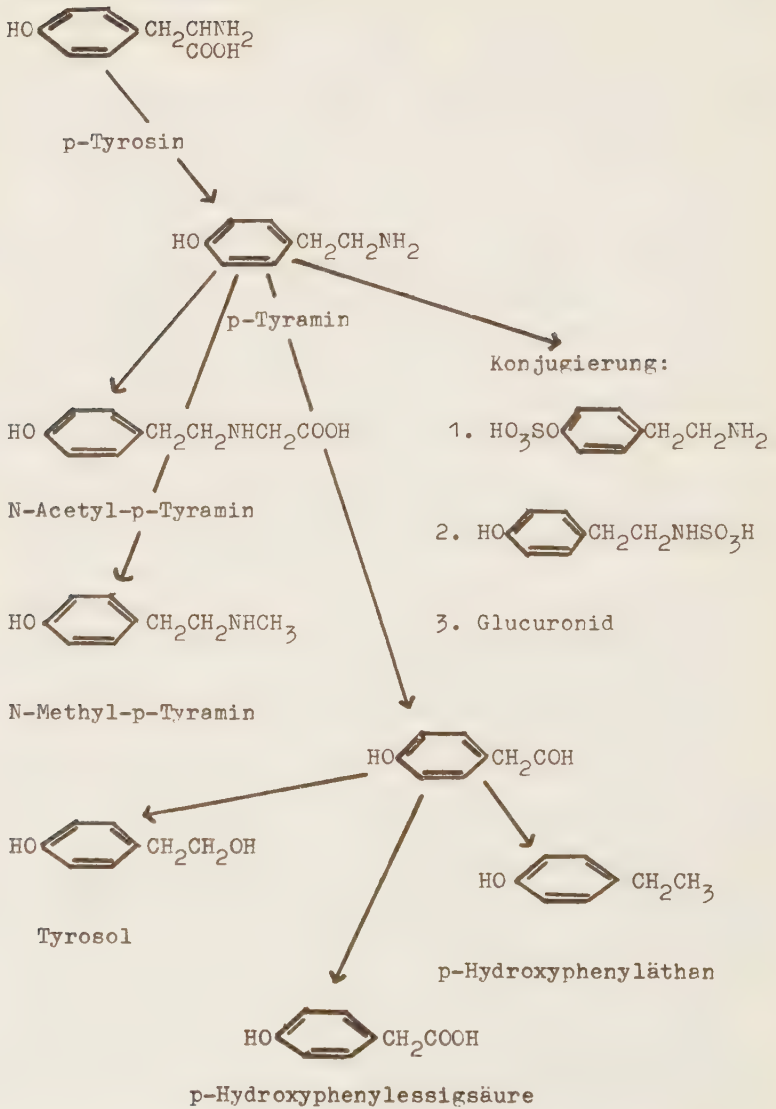
Ältere Autoren beschrieben die Bildung von Tyramin aus Tyrosin durch eine tierische Dekarboxylase (40, 43, 44, 112). HOLTZ, CREDNER und WALTER (41) glaubten zeigen zu können, daß diese tierische Tyrosindekarboxylase spezifisch und nicht mit der von HOLTZ, HEISE und LÜDTKE (42) gefundenen DOPA-Dekarboxylase identisch ist. - Dagegen kamen LOVENBERG, WEISSBACH und UDENFRIEND zu dem Ergebnis, daß die DOPA-Dekarboxylase unspezifisch ist und auch Tyrosin dekarboxyliert. Ihre Enzympräparation aus Meerschweincheniere dekarboxylierten alle untersuchten Aminosäuren (DOPA, 5-Hydroxytryptophan, Tryptophan, Phenylalanin, p-, o- und m-Tyrosin und eine Reihe α -methylierter Aminosäuren), allerdings mit stark unterschiedlicher Aktivität. Die Aktivität gegenüber p-Tyramin war gering. Das Enzym, für das sie den Namen "aromatische L-Aminosäurendekarboxylase" vorschlugen, fanden sie

in verschiedenen Organen mehrerer Tierarten (66). Untersuchungen, in denen nach Hemmung der Dekarboxylase mit α -Methyl-3,4-DOPA eine um 50-80% verringerte Ausscheidung von Tyramin, Tryptophan, Serotonin (66, 99) und von Phenyläthylamin (76) nachgewiesen wurde, schienen die Unspezifität dieser Dekarboxylase und die endogene Bildung von Tyramin zu beweisen. Diese Autoren vermuten, daß das im Urin ausgeschiedene p-Tyramin hauptsächlich in der Niere gebildet wird (75).

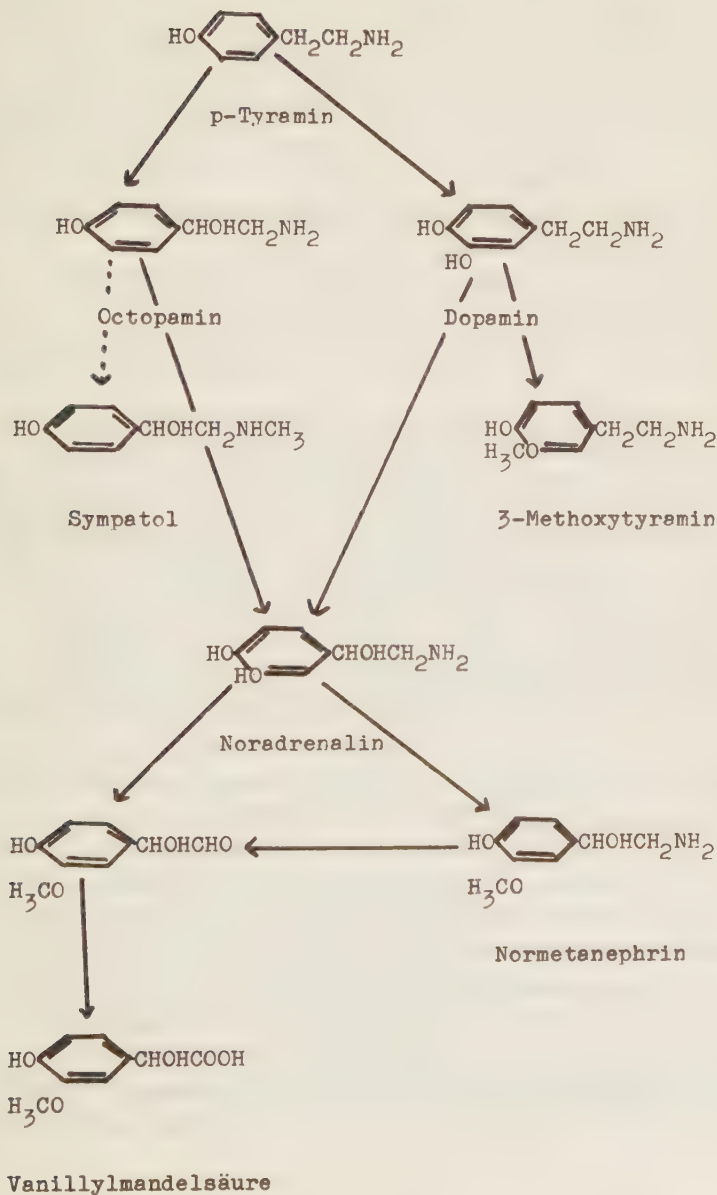
Dagegen haben AWAPARA und Mitarbeiter vor kurzem bestritten, daß von der DOPA-Dekarboxylase auch p-Tyrosin dekarboxyliert werde (2, 3), und damit die schon 1950 von BLASCHKO (12) vertretene Substratspezifität der DOPA-Dekarboxylase verteidigt. Mit einer anderen Methode als LOVENBERG und Mitarbeiter fanden sie, daß Rattenleber und Meerschweincheniere DOPA, 5-Hydroxytryptophan, o- und m-Tyrosin dekarboxylierte, dagegen nicht p-Tyrosin, Tryptophan, Histidin und Phenylalanin (2). Zu den gleichen Ergebnissen kamen auch andere Autoren: HAGEN fand eine Dekarboxylase mit den von AWAPARA und Mitarbeitern beschriebenen Eigenschaften im Nebennierenmark von Ochsen, sowie in menschlichem Phaeochromozytom und Argentaffinom (37), WERLE und AURES zeigten die Spezifität einer DOPA-Dekarboxylase aus Meerschweincheniere (111), FELLMAN aus Nebennierenmark vom Rind (29).

ad c: Es ist bekannt, daß Nahrungsmittel p-Tyramin enthalten (1, 45, 107, 113). Als Produkt von Bakterien kommt es in Käse und in einigen alkoholischen Getränken vor (1, 45, 113). In geringerer Menge wurde es auch in Obst und Gemüse gefunden (107). Auch mit dem Speichel, der nach SCHENKER wahrscheinlich p-Tyramin enthält, kann p-Tyramin in den Darm gelangen (92). Die Auswirkungen des oral aufgenommenen p-Tyramins auf die normale p-Tyramin-Ausscheidung im Urin dürften jedoch gering sein, da der größte Teil schon im Darm durch die Monoaminoxidase der Mucosa abgebaut wird (Ausscheidungsquote nach HORWITZ und Mitarbeitern 1-3%)(45).

Abbau von p-Tyramin



Umbau von p-Tyramin



4. Der Stoffwechsel von p-Tyramin

p-Tyramin kommt im Gewebe vor (49, 100). SPECTOR und Mitarbeiter konnten es in meßbaren Mengen nur im Gehirn verschiedener Säugetiere sowie in der Lunge von Katzen nachweisen (100), KAKIMOTO und ARMSTRONG fanden auch in der Niere einen geringen p-Tyramin-Gehalt (49). Spuren von p-Tyramin wurden im Fettgewebe von Ratten gefunden, denen man p-Tyramin zugeführt hatte (53).

Im Gewebe wird p-Tyramin vorwiegend intraneural in sympathischen Nerven aufgenommen (22).

Intraneural finden hauptsächlich drei Vorgänge statt:

- a) Abbau zu physiologisch inaktiven Substanzen,
- b) Umbau zu anderen physiologisch aktiven Substanzen,
- c) Speicherung.

ad a: p-Tyramin wird hauptsächlich durch oxydative Desaminierung abgebaut (25, 95). Schon 1910 teilten EWINS und LAIDLAW mit, daß p-Tyramin im Körper zum Teil in p-Hydroxyphenylelessigsäure umgewandelt wird (28). Mary C.L.HARE extrahiert eine Tyraminoxidase aus der Leber (38). Später zeigten BLASCHKO und Mitarbeiter, daß dieses Enzym alle Monoamine oxydieren kann, jedoch eine unterschiedliche Affinität zu den verschiedenen Substraten hat. Tyramin, Isoamylamin und Dopamin wurden am raschesten angegriffen (13).

Die Monoaminooxydase (MAO) wurde in vielen tierischen Organen gefunden. Ihre Verteilung variiert stark, je nach Organ und Tierart (25, 59). Mit Hilfe einer Methode, die auf der Bildung von Indolessigsäure aus Tryptamin durch die MAO des Gewebes beruht (65), bestimmten LEVINE und SJOERDSMA die MAO-Aktivität menschlicher Gewebe (59). Andere Autoren verwandten Tyramin als Substrat (25, 35). Die höchste Aktivität wurde in der Darmmucosa gefunden, es folgten Leber, Niere, Herz und Lunge. Menschliche Blutzellen und Plasma enthielten keine MAO (59).

Auch das Lebensalter spielt eine Rolle: Mehrere Autoren fanden bei jungen Ratten und Kindern eine verminderte MAO-

Aktivität verschiedener Organe (10, 115). Genauere Untersuchungen liegen darüber von Helen M.R. EPPS vor. Sie fand bei Kindern bis zum Alter von 3 Monaten im Vergleich zu Erwachsenen eine Verminderung der MAO-Aktivität in Nierenmark und -rinde, sowie im Dickdarm. Eine große Zahl von Säuglingen zeigte im ersten Lebensmonat keine MAO-Aktivität in der Duodenalmucosa (27).

LEVINE und Mitarbeiter stellten eine reziproke Abhängigkeit der MAO-Aktivität vom Spiegel des Schilddrüsenhormons fest. Bei Thyreotoxikose fanden sie eine verminderte MAO-Aktivität der Jejunalmucosa, bei Hypothyreose war die MAO-Aktivität um 50% erhöht. Untersuchungen an Tieren bestätigten diese Ergebnisse im allgemeinen (58). Medikamente wie Iproniazid, Tranylcypromin, Nialamid u.a. hemmen die MAO (45). Sie bewirken daher eine Anhäufung und erhöhte Ausscheidung jener Amine, die überwiegend durch oxydative Desaminierung abgebaut werden, wie z.B. p-Tyramin und Tryptamin (95).

Pharmakologisch wirksame Amine wie Tryptamin oder p-Tyramin können klinische Symptome hervorrufen, wenn ihr Abbau durch MAO-Hemmung verhindert wird. Viele Autoren schildern plötzliche Blutdruckkrisen nach Käsegenuß bei Patienten unter MAO-Therapie (1, 45). Bei Ratten (104) und Menschen (45) konnte nach MAO-Hemmung mit peroralem p-Tyramin eine verstärkte blutdrucksteigernde Wirkung erzielt werden. Tryptamin, das endogen aus zugeführtem Tryptophan entstanden war, hatte nach MAO-Hemmung eine starke zentrale Wirkung (95). Eine ähnliche Verstärkung der Wirkung nach MAO-Hemmung liegt beim Serotonin vor (55).

Wenn die oxydative Desaminierung durch MAO-Hemmung verhindert wird, kann ein großer Teil der im Körper vorkommenden Amine azetyliert werden. Neben p-Tyramin gehören dazu Serotonin, Tryptamin, Histamin, Phenyläthylamin, Octopamin und Normetanephrin (74, 98, 110).

Durch eine unspezifische N-Methyltransferase kann p-Tyramin methyliert werden (6). N-Methyl-p-Tyramin wird wahrscheinlich im Urin ausgeschieden (48). Da es jedoch sowohl in

keimender Gerste (54) als auch im Stuhl vorkommt (16, 17), läßt sich zur Zeit nicht angeben, ob es endogen entsteht. In Zellmikrosomen wurde ein Enzym gefunden, das sympathomimetische Amine, darunter zu einem geringen Grad auch p-Tyramin, desaminiert. Es ist nicht identisch mit der MAO (4).

p-Tyramin kann in Tyrosol umgewandelt werden. Ratten schieden nach Injektion von p-Tyramin neben p-Tyramin, Octopamin, Normetanephrin und 3-Methoxytyramin Tyrosol, N-Azetyltyramin und möglicherweise N-p-Hydroxyphenylazetylaminooessigsäure vermehrt aus (74).

Ein Teil des p-Tyramins liegt im Urin in konjugierter Form vor (48, 89). Es wurde als O-Sulfat (48) und als N-substituierter Schwefelsäureester (36) im Urin nachgewiesen. Analog zu 3-Methoxytyramin und anderen Aminen (8) wird p-Tyramin teilweise auch als Glucuronid ausgeschieden (74).

ad b: Des größte Teil des intraneural aufgenommenen p-Tyramins wird durch β -Hydroxylierung zu Octopamin umgewandelt (22). Dies wird durch das gleiche Enzym katalysiert, das die Umwandlung von Dopamin zu Noradrenalin (23, 56, 86) und von Epinin zu Adrenalin bewirkt (18).

Durch ein unspezifisches Enzym der Lebermikrosomen, das Monophenole zu Diphenolen hydroxyliert, kann p-Tyramin zu Dopamin oxydiert werden (5, 7).

Sowohl über Octopamin als auch über Dopamin kann somit aus p-Tyramin Noradrenalin entstehen. Diese Stoffwechselwege wurden zwar in vivo nachgewiesen, sie spielen jedoch keine Rolle bei der Bildung der Katecholamine der Nebenniere (24, 108).

Der größere Anteil des aus p-Tyramin gebildeten Dopamins wird sofort zu 3-Methoxytyramin umgewandelt (7, 74). Das dabei beteiligte Enzym scheint nicht mit der Katechol-O-methyltransferase (COMT) identisch zu sein (7).

Aus p-Tyramin gebildetes Noradrenalin wird zum Teil in Normetanephrin und Vanillylmandelsäure umgewandelt (24, 74).

ad c: Zur Speicherung werden p-Tyramin und Octopamin in den Speichergranula der Nervenfasern gebunden (22, 30). Die intraneurale Bindungskapazität ist begrenzt im Gegensatz zur Aufnahmefähigkeit der extraneuralen Speicher. Diese können unbegrenzt proportional zum Angebot p-Tyramin aufnehmen (30). Durch Reserpinbehandlung wird die Aufnahme in die Speichergranula verhindert. p-Tyramin, das trotzdem noch in das Cytoplasma der Nervenfasern transportiert wird, kann nicht gebunden werden und wird durch die MAO abgebaut, ebenso das hier aus p-Tyramin gebildete Octopamin (22).

5. Die physiologische Wirkung von p-Tyramin

p-Tyramin ist ein Sympathomimeticum.

Es wirkt vorwiegend indirekt sympathomimetisch, indem es gebundenes Noradrenalin freisetzt (21). Dieses liegt im Gewebe in verschiedenen Speicherformen vor. Bei der Aufnahme aus dem Blut wird es zuerst in leicht verfügbarer Form in einem kleineren Speicher gebunden und allmählich in einen größeren Speicher überführt, indem es fester gebunden vorliegt (88). p-Tyramin kann im Gegensatz zu Reserpin nur den leicht verfügbaren Anteil des Noradrenalins freisetzen. Dieser wird nach der Freisetzung durch die Katechol-O-methyltransferase abgebaut. Noradrenalin in der fest gebundenen Form des größeren Speichers unterliegt der oxydativen Desaminierung durch MAO (51).

Tyramin setzt jedoch nicht nur Noradrenalin frei, sondern verstärkt auch dessen Wirkung. Es wird angenommen, daß dies auf einer Hemmung der Noradrenalinaufnahme des Gewebes, und damit auf einer Steigerung der extrazellulären, auf die Rezeptoren einwirkenden Noradrenalinkonzentration beruht (60). Zu einem geringen Grad könnte p-Tyramin als Vorläufer von Noradrenalin auch direkt sympathomimetisch wirken (24). Die sympathomimetische Wirkung von p-Tyramin zeigt sich in einer Blutdrucksteigerung nach oraler (45, 104) und parenteraler Gabe (1). Ein Test zur Diagnose von Phäochromocytomen

beruht auf einer besonders starken Blutdrucksteigerung nach einer p-Tyramin-Injektion auf Grund einer Übersättigung der Noradrenalin-speicher (64). Bei der Thyreotoxikose fällt dieser Test negativ aus (14).

6. p-Tyramin als pathogenetischer Faktor bei verschiedenen klinischen Syndromen

a) Durch seine sympathomimetischen Eigenschaften wirkt eine Anhäufung von p-Tyramin im Körper toxisch. Beispiele dafür sind die Blutdruckkrisen mit Herzklopfen, Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Schweißausbruch und anderen Erscheinungen der Sympathicus-Erregung, die durch p-Tyramin bei MAO-Hemmung hervorgerufen werden (1, 11, 45), sowie die toxischen Erscheinungen bei jungen Ratten nach p-Tyramingabe (32, 67). Da bei der Hyperthyreose eine verminderte MAO-Aktivität und entsprechend eine vermehrte p-Tyramin-Ausscheidung im Urin beobachtet wird, wurde versucht, einige der Symptome der Hyperthyreose auf eine Anhäufung von p-Tyramin zurückzuführen. Dies konnte jedoch nicht bewiesen werden (58).

b) Auf die Rolle, die man dem p-Tyramin lange bei der Entstehung des nephrogenen Hochdrucks zuschrieb, wurde schon hingewiesen (9, 26, 39, 62, 63, 114).

c) Zur Frage der Bedeutung von p-Tyramin bei Darmerkrankungen wurden bisher noch keine Untersuchungen veröffentlicht. Dagegen liegen viele ältere Untersuchungen über den Einfluß von Aminen im allgemeinen auf die sekundäre Symptomatik von Enteritiden vor:

Die "Amintheorie" von MORO führte die Säuglingsdyspepsie und Toxikose auf die Bildung toxischer Amine durch Coli-bakterien im Dünndarm zurück (73).

Untersuchungen, die eine erhöhte Permeabilität der Darmwand bei Dyspepsie ergeben hatten, ließen eine erhöhte Aminre-sorption bei Dyspepsie vermuten (80).

Mehrere Autoren untersuchten die Höhe des Aminsiegels in Blut, Urin und Gewebesäften. Die "Amintheorie" MOROs wurde

dadurch z.T. bestätigt (50, 89), z.T. in Frage gestellt (20, 61, 71, 90).

Eine vermehrte Aminbildung durch pathogene Colistämme im Vergleich zu normalen Colibakterien konnte nicht nachgewiesen werden (78).

Auch eine erhöhte Aminresorption infolge von vermindertem Aminabbau wurde diskutiert (93). Dafür sprach, daß bei Dyspepsie eine verminderte Enzymaktivität nachgewiesen werden konnte (94b), und daß junge Ratten und Säuglinge eine verminderte MAO-Aktivität zeigten (27).

In einer zusammenfassenden Darstellung kommt SCHREIER zu dem Schluß, daß sich die Mitwirkung biogener Amine an dem pathophysiologischen Geschehen der Toxikose auch heute noch weder endgültig beweisen, noch weniger aber völlig ablehnen lasse. (94a)

7. Fragestellung

Zur weiteren Klärung der Frage von Entstehung und Funktion des p-Tyramins im Körper versuchen unsere im folgenden genannten Untersuchungen beizutragen:

- a) Wir bestimmten die normale p-Tyramin-Ausscheidung im Urin bei Kindern verschiedener Altersgruppen. Systematische Untersuchungen hierüber fehlen bisher.
- b) Im Hinblick auf die "Amintheorie" interessierte die Ausscheidung von p-Tyramin bei Dyspepsie und Toxikose.
- c) Für die Frage der Resorption von p-Tyramin aus dem Darm wurde die Ausscheidung im Urin bei Eiweißverwertungsstörungen des Darmes untersucht. Es sollte festgestellt werden, ob das unter diesen Bedingungen vermehrte Eiweißangebot im Darm zu einer erhöhten p-Tyramin-Ausscheidung im Urin führen würde.
- d) Zur umstrittenen Frage der endogenen Entstehung des p-Tyramins wurde die Ausscheidung bei der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener untersucht.
- e) Außerdem bestimmten wir p-Tyramin im Urin bei Fällen von Neuroblastom.

P R O B A N D E N

1. Gesunde Kinder verschiedener Altersgruppen

Sie waren meist wegen kleinerer Fehlbildungen oder als Rekonvalszenten nach Erkrankungen der oberen Luftwege in der Klinik und hatten keine Darmkrankheiten.

a) 7 gesunde Frühgeborene.

Sie bekamen eine an die Frühgeborenenernährung adaptierte Süßmilch (Humana O) oder eine fettarme, gesäuerte Diätmilch (Prodiäton). Der Eiweißgehalt der Nahrung betrug 3-5 g/kg Körpergewicht am Tag.

b) 8 reife Neugeborene.

c) 11 Säuglinge.

d) 13 Klein- und Schulkinder.

2. Kinder mit Dyspepsie und Toxikose

Diese Gruppe umfaßt neun Säuglinge und zwei Kleinkinder, die an einer schweren Enteritis mit z.T. gravierenden Begleiterscheinungen wie Kreislaufschock, Exsikkose, hohem Fieber und Bewußtseinseinschränkung litten. Ein Kind starb als Folge einer Hyperpyrexie (über 42°C) bald nach der Einlieferung. Der Urin wurde vor Beginn einer antibiotischen Therapie gesammelt. Es wurde kein Wert auf 24-Stunden-Urin gelegt, da alle Kinder sofort Infusionen zur Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bekamen.

3. Kinder mit einer enteralen Eiweißverwertungsstörung

- a) 5 Kinder hatten eine Mucoviscidose, die durch Elektrolytbestimmungen im Schweiß gesichert war. Ohne Fermentsubstitution hatten alle stinkende, mangelhaft ausgenutzte Stühle. Die Urine wurden gesammelt, nachdem 2 Tage keine fermenthaltigen Präparate gegeben worden waren.

- b) 1 Kind wies eine unbehandelte Cöliakie, 2 weitere eine Cöliakie-Symptomatik ohne Glutenunverträglichkeit auf.
- c) 2 Kinder hatten Malabsorptionen unbekannter Ursache.

4. 9 gesunde Frühgeborene mit Hypertyrosinämie (10 Urine)

Die Tyrosinkonzentration im Blut betrug bei ihnen 15-30 mg%. Sie bekamen Alete-Initial, eine fettarme, eiweißreiche Süßmilch, oder Multival, eine eiweißarme, fettreiche Süßmilch. Der Eiweißgehalt der Nahrung betrug 3-5 g/kg Körpergewicht am Tag.

5. 3 Kinder mit einem Neuroblastom

M A T E R I A L U N D M E T H O D E N

Wir untersuchten die p-Tyramin-Ausscheidung im Urin.

(I.) papierchromatographisch nach der Methode von KAKIMOTO und ARMSTRONG (48) und

(II.) fluoreszenzoptisch nach der Methode von OATES (75).

24-Stunden-Urin wurde mit einem Zusatz von ca. 5 ml 6 n HCl gesammelt, während der Sammlung bei 4°C aufbewahrt und dann bis zur Verarbeitung bei -20°C tiefgefroren.

Wir verwendeten Reagentien der Firma Merck/Darmstadt von p.a.Qualität.

I. Papierchromatographischer Nachweis der phenolischen Amine im Urin (48)

1. Anreicherung

Die Amine werden mit dem Kationenaustauscher Dowex 50 X 2 (100-200 mesh) angereichert und gereinigt.

Dowex 50 X 2, 0,6 x 5 cm, wird nacheinander mit je 20ml Azeton, 2 n NaOH, 2 n HCl, 1 n NH₄OH in 65%igem Alkohol und 2 n HCl gewaschen. Zwischen den einzelnen Lösungen werden jeweils 10 ml Wasser auf die Säule gegeben. Daraufhin läßt man eine Urinmenge, die 50 mg Kreatiningehalt entspricht, über die Säule passieren und wäscht mit 10 ml Wasser nach. Der durchgelaufene Urin und das Wasser werden aufgefangen und zur Chromatographie der konjugierten Amine benutzt.

Um die Aminosäuren und die meisten aliphatischen Amine zu entfernen, wird das Harz mit 20 ml 0,1 n Natriumazetat und 10 ml Wasser gewaschen. Anschließend werden die phenolischen Amine mit 15 ml 1 n NH₄OH in 65%igem Alkohol eluiert. Das Eluat wird im Exsikkator mit konzentrierter Schwefelsäure eingeeengt, dann 4 mal in 0,5 ml 95%igem Alkohol gelöst, in ein Zentrifugenröhrchen überführt und wieder eingeeengt. Zum Nachweis der konjugierten Amine wird der nach der ersten Säulenpassage aufgefangene Urin hydrolysiert, indem er auf

pH 1 gebracht und 30 Minuten lang bei 100°C im Wasserbad erhitzt wird. Da im Urin mehr konjugierte als freie Amine enthalten sind, wird diese Menge nach dem Abkühlen und Neutralisieren auf zwei Säulen gegeben. Die freigesetzten Amine werden, wie oben beschrieben, eluiert und eingengt.

2. Papierchromatographie

Die eingengte Substanz wird in wenigen Tropfen 70%igem Alkohol gelöst und mit einer Kapillarpipette auf Papier aufgetragen. Als Chromatographiepapier wird S&S 2043 b, Mgl, verwendet. Die Trennung der einzelnen Amine erfolgt aufsteigend zweidimensional. Wir benutzen das Lösungsmittelsystem von SMITH (96), da dieses eine bessere Trennung ermöglicht als das von KAKIMOTO und ARMSTRONG angegebene. Der erste Lauf erfolgt in einer Mischung von 80 ml 3-Amylalkohol, 10 ml 35%igem Methylamin und 10 ml Wasser. Er dauert ca. 20 Stunden. In der zweiten Dimension werden die Amine mit einem 2-Butanol-Pyridinazetatpuffer pH 4-Gemisch getrennt. Dazu werden 80 ml 2-Butanol mit 20 ml des Puffers (Wasser, Pyridin, Essigsäure im Verhältnis 100:10:41) gemischt. Dieser Lauf dauert ca. 10 Stunden.

3. Nachweis

Die getrockneten Papierchromatogramme werden 4 Minuten lang bei 90°C in den Wärmeschrank gestellt und dann gefärbt. Wir wenden folgende Färbung an:

a) Färbung mit diazotiertem p-Nitranilin (97a)

Reagentien:

1. p-Nitranilin-Reagenz: 1,5 g p-Nitranilin werden in 50 ml 25%iger Salzsäure gelöst und mit Wasser auf 1 l aufgefüllt.
2. 5%ige Natriumnitritlösung.
3. 10%ige Natriumcarbonatlösung.

Ausführung:

200 ml p-Nitranilin-Reagenz werden mit 2 ml Natriumnitritlösung versetzt und geschüttelt, bis die Lösung farblos ist. Dann werden 200 ml Natriumcarbonatlösung zugesetzt. Das Chromatogramm wird schnell durch die Mischung gezogen und zwischen Fließpapier getrocknet.

b) Färbung mit GIBBS-Reagenz (15)

Man besprüht das Chromatogramm mit einer 0,1%igen Lösung von 2,6-Dichlorchinonchlorimid in 96%igem Alkohol, läßt es 10 Minuten lang trocknen, und besprüht es mit Natriumboratpuffer pH 9,8.

c) Färbung mit Nitrosonaphthol-Reagenz (97b)

180 ml einer 0,1%igen Lösung von 1,3-Nitrosonaphthol in 96%igem Alkohol und 20 ml konzentrierte Salpetersäure werden kurz vor Gebrauch gemischt. Das Chromatogramm wird durch die Mischung gezogen, zuerst 2 Minuten an der Luft und dann 2-4 Minuten bei 105°C getrocknet.

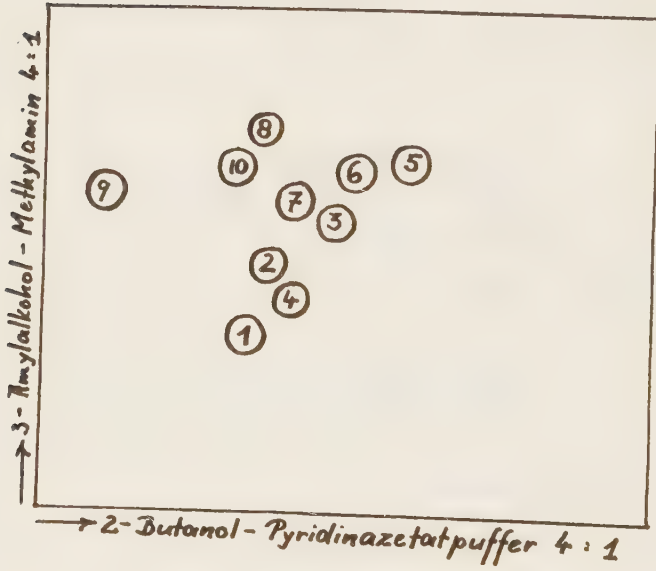
d) Färbung mit diazotierter Sulfanilsäure (97c)

Zu 25 ml einer 0,3%igen Sulfanilsäure werden 1,5 ml einer 0,5%igen Natriumnitritlösung langsam zugegeben. Darauf werden die Lösungen gut gemischt. Das Chromatogramm wird zunächst mit dieser diazotierten Sulfanilsäure und nach 2 Stunden mit 10%iger Natriumcarbonatlösung besprüht.

Die folgende Tabelle zeigt das Ergebnis der verschiedenen Färbungen. Die Rf-Werte variieren stark, so daß wir auf ihre Darstellung verzichten.

	p-Nitranilin	GIBBS	Nitrosonaphthol	Sulfanilsäure
1.Normetanephrin	violett	blau	schwach rosa	orange
2.Metanephrin	violett	blau	schwach rosa	orange
3.p-Sympatol	gelbl.-rot	blau	-	gelb
4.Octopamin	bläul.-rot	blau	-	gelb
5.p-Tyramin	violett	-	stark rosa	ocker gelb
6.m-Tyramin	rötl.-viol.	blau	-	braun
7.3-Methoxytyram.	blau	-	-	-
8.N-Azetylhistam.	orange	-	-	rot
9.Histamin	orange	-	-	rot
10.Serotonin	rot	-	-	grau

Die folgende Darstellung zeigt die Lage der wichtigsten
cyklischen Amine auf dem Chromatogramm:



II. Fluoreszenzoptische Bestimmung des p-Tyramins im Urin(75)

1. Bestimmung des unkonjugierten p-Tyramins

Prinzip:

p-Tyramin wird bei alkalischem pH mit Essigsäureäthylester extrahiert, dann bei saurem pH wieder in die wässrige Phase überführt. Hier reagiert es mit Nitrosonaphthol. Es entsteht eine fluoreszierende Verbindung, die am Spektrofluorometer gemessen wird. Bei jeder Extraktion und Bestimmung werden zwei Standardwerte und ein Leerwert mitgeführt.

Reagentien:

- a) 1-Nitroso-2-naphthol in 95%igem Alkohol.
- b) Salpetersäure-Reagenz: 24,5 ml Salpetersäure (65%ig) 1:5 verdünnt, versetzt mit 0,5 ml 2,5%igem Natriumnitrit.

Ausführung:

Menge und Kreatiningehalt eines Sammelurins von 24 Stunden werden gemessen (Kreatininbestimmung nach JAFFE).

Vier Proben von je 10 ml Urin werden am pH-Meter auf pH 10 gebracht. Sie werden in 100 ml Meßkolben gegeben, die je 5 g NaCl1 und 5 ml 0,5 molaren salzgesättigten Natriumboratlösung pH 10 enthalten. Zu zweien der Urinproben kommt ein Zusatz von 5 bzw. 10 μ g p-Tyramin als Standard. Die vier Proben werden mit je 30 ml Essigsäureäthylester 15 Minuten lang geschüttelt und anschließend zentrifugiert. Es werden jeweils 27 ml der organischen Phase abgehoben und noch einmal für 10 Minuten mit 10 ml des Natriumboratlösungspuffers geschüttelt und zentrifugiert. Zur endgültigen Extraktion werden 24 ml der organischen Phase mit 3 ml 0,2 n HCl 15 Minuten lang geschüttelt und zentrifugiert. Die organische Phase wird verworfen. 2 ml des salzsauren Extraktes werden bei drei der Proben mit 1 ml Nitrosonaphthol und 1 ml Salpetersäure-Reagenz versetzt, 30 Minuten lang bei 55°C im Wasserbad erhitzt, dann 10 Minuten lang abgekühlt. Um das überschüssige Nitrosonaphthol zu entfernen, werden die Proben ca. 1 Minute lang mit 5 ml Dichloräthan geschüttelt und dann zentrifugiert. In der wässrigen Phase kann das p-Tyramin nun fluoreszenzoptisch gemessen werden.

Für den Urinleerwert werden 2 ml des salzsauren Extraktes der vierten Probe mit dem Salpetersäure-Reagenz 30 Minuten lang bei 55°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird dann das Nitrosonaphthol zugesetzt, die Mischung wieder 30 Minuten lang bei 55°C erhitzt, abgekühlt und, wie oben beschrieben, mit Dichloräthan ausgeschüttelt (100).

Zur Messung benutzen wir das Spektralphotometer PMQ II von ZEISS mit dem Fluoreszenzansatz ZFM 4 in Aufstellung A. Das Anregungsmaximum der entstandenen Verbindung liegt bei 465 m μ , das Fluoreszenzmaximum bei 565 m μ . Wir verwenden als anregende Wellenlänge 436 m μ , da das Anregungsspektrum bei dieser Wellenlänge noch eine genügend hohe Exzitation bewirkt.

Bei der Spaltbreite 0,1, dem Filter M 436 und der Wellenlänge 565 m μ ergibt der Fluoreszenzstandard F 53 mit einer Verstärkung von 10/1/II einen Ausschlag von 15 Skalenteilen. Zur Messung der Proben ist bei dieser Anordnung eine Spaltbreite von 1,8 nötig, um einen genügenden Ausschlag zu erreichen.

Der p-Tyramingehalt wird berechnet aus der Differenz der erhaltenen Werte von Proben mit und ohne p-Tyraminzusatz.

Wenn ein 24-Stunden-Urin gesammelt werden konnte, wurde die p-Tyramin-Ausscheidung in μ g/Tag angegeben. Da dies aus technischen Gründen nicht immer möglich war, wurde die p-Tyraminausscheidung im Urin in jedem Falle auch auf die Kreatinin-Ausscheidung bezogen und in μ g/mg Kreatinin angegeben.

2. Bestimmung des konjugierten p-Tyramins

Das konjugierte p-Tyramin wird durch Hydrolyse freigesetzt. Dazu werden vier Proben von je 10 ml Urin auf pH 1 gebracht und 30 Minuten lang im Wasserbad bei 100°C erhitzt. (Bei längerem Kochen oder niedrigerem pH wurde der Urinleerwert durch freigesetzte Urinfarbstoffe zu hoch.) Nach dem Abkühlen wird das p-Tyramin, wie oben beschrieben, extrahiert

und bestimmt. Der Anteil des gebundenen p-Tyramins kann berechnet werden aus der Differenz des Gesamt-p-Tyramin-Gehaltes nach Hydrolyse und des Gehaltes an freiem p-Tyramin im Urin.

Diese Methode ist nicht streng spezifisch: Neben p-Tyramin geben auch andere p-Hydroxyphenyl-derivate mit Nitrosonaphthol eine Fluoreszenz im entsprechenden Bereich. Einige dieser Substanzen, wie Tyrosin, scheiden aus, da sie mit der hier angewandten Extraktion nicht erfaßt werden (100). Die auch in Frage kommenden Amine Octopamin und p-Sympatol können sich nur bei der Bestimmung des Gesamt-p-Tyramins nach Hydrolyse auswirken, da sie im Urin nur in gebundener Form vorliegen (48). Die Konzentration dieser Amine liegt gewöhnlich unter der von p-Tyramin, wenn keine Früchte gegessen werden. Ihre Fluoreszenz beträgt bei äquimolarer Konzentration 1/10 - 1/2 der Fluoreszenz von p-Tyramin (75, 100). Im allgemeinen dürfte daher die p-Tyramin-Bestimmung durch die Sympatol- und Octopamin-Ausscheidung im Urin nicht sehr beeinflußt werden.

Da während des ganzen Arbeitsganges Standardwerte mitgeführt werden, ist es nicht notwendig, den Extraktionsfaktor zu bestimmen.

Bei der Bestimmung von Konzentrationsreihen im Bereich der von uns erhaltenen Werte verhält sich die Fluoreszenz proportional zur Konzentration des p-Tyramins.

ER G E B N I S S E

- I. Die papierchromatographischen Untersuchungen ergaben nur im Fall der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener einen auffallenden Befund. Hier werden p-Tyramin, 3-Methoxytyramin und Normetanephrin vermehrt ausgeschieden.
- II. Die Ergebnisse der fluoreszenzoptischen Bestimmung von p-Tyramin zeigen die Tabellen 1-8 sowie die Abbildung 1 und 2.

Tabelle 1

F r ü h g e b o r e n e

Ausscheidung von freiem und gesamtem p-Tyramin bei Frühgeborenen. Der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung der Einzelwerte beträgt für das freie p-Tyramin $1,27 \pm 0,82 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin bzw. $63,5 \pm 59 \mu\text{g}/\text{Tag}$, für das gesamte p-Tyramin $2,19 \pm 1,47 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin.

Lfd Nr.	Name	Gewicht	Freies p-Tyramin		Gesamt p-Tyramin	
			$\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreat.	$\mu\text{g}/\text{Tag}$	$\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreat.	$\mu\text{g}/\text{Tag}$
1.	A.H.	2450 g			3,4	-
2.	E.K.	1050 g			1,04	-
3.	M.B.	2140 g	0,57	147		
4.	F.P.	2970 g	1,69	29	3,5	75
5.	A.L.	2300 g	0,61	17	0,81	23
6.	J.F.	2100 g	1,0	-		
7.	M.A.	1530 g	2,5	61		

Tabelle 2

N e u g e b o r e n e
(1.-14.Lebenstag)

Ausscheidung von freiem und gesamtem p-Tyramin bei reifen Neugeborenen. Bei der Berechnung des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung der Einzelwerte wurde Kind Nr.2 nicht gezählt, da sich nicht feststellen ließ, ob das Kind zum Zeitpunkt der Bestimmung eine Hypertyrosinämie gehabt hatte. Der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung beträgt für das freie p-Tyramin $1,07 \pm 0,75 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin bzw. $46 \pm 31 \mu\text{g}/\text{Tag}$, für das gesamte p-Tyramin $2,76 \pm 2,04 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin, bzw. $92 \pm 92 \mu\text{g}/\text{Tag}$.

Lfd. Nr.	Name	Gewicht	Freies p-Tyramin		Gesamt p-Tyramin	
			$\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreat.	$\mu\text{g}/\text{Tag}$	$\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreat.	$\mu\text{g}/\text{Tag}$
1.	S.T.	2660 g	1,66	68	6,25	256
2.	P.W.	2990 g	5,55	227	8,95	365
3.	M.K.	3180 g	0	0	0	0
4.	J.Z.	3550 g	2,05	41	2,05	41
5.	R.S.	3000 g	0,51	-	2,84	-
6.	J.F.	3920 g	1,67	90	1,72	93
7.	S.K.	4320 g	0,58	35	0,61	36
8.	W.S.	2560 g	1,00	40	3,08	125

Tabelle 3

S ä u g l i n g e

Ausscheidung von freiem und gesamtem p-Tyramin bei Säuglingen.
Der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung der Einzelwerte beträgt
für das freie p-Tyramin $1,97 \pm 0,75 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin bzw.
 $180 \pm 124 \mu\text{g}/\text{Tag}$, für das gesamte p-Tyramin $3,09 \pm 0,88 \mu\text{g}/\text{mg}$
Kreatinin bzw. $299 \pm 224 \mu\text{g}/\text{Tag}$.

Lfd. Nr.	Name	Alter	Freies p-Tyramin		Gesamt p-Tyramin	
			$\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreat.	$\mu\text{g}/\text{Tag}$	$\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreat.	$\mu\text{g}/\text{Tag}$
1.	T.H.	10 Mo	1,41	197	2,27	317
2.	R.H.	11 Mo	1,78	142	2,30	185
3.	S.H.	9 Mo	1,36	132	-	-
4.	G.B.	6 Mo	1,41	139	2,66	264
5.	S.H.	9 Mo	1,73	74	1,89	81
6.	M.M.	3 Mo	0,93	90	-	-
7.	G.W.	2 Mo	1,73	94	3,57	194
8.	W.C.	6 Mo	3,12	-	4,5	-
9.	H.F.	11 Mo	3,06	362	3,06	362
10.	F.S.	3 Wo	2,25	124	3,5	186
11.	T.R.	9 Mo	2,9	444	4,06	810

Tabelle 4

Klein- und Schulkinder

Ausscheidung von freiem und gesamtem p-Tyramin bei Klein- und Schulkindern. Der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung beträgt für das freie p-Tyramin $1,18 \pm 0,77 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin, bzw. $405 \pm 261 \mu\text{g}/\text{Tag}$, für das gesamte p-Tyramin $2,74 \pm 2,24 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin bzw. $748 \pm 591 \mu\text{g}/\text{Tag}$.

Lfd. Nr.	Name	Alter	Freies p-Tyramin		Gesamt p-Tyramin	
			$\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreat.	$\mu\text{g}/\text{Tag}$	$\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreat.	$\mu\text{g}/\text{Tag}$
1.	S.S.	13 J.	0,62	780	1,47	1845
2.	U.B.	3 J.	1,53	386	3,02	764
3.	M.K.	6 J.	0,85	493	-	-
4.	R.P.	7 J.	0,53	301	1,13	645
5.	A.P.	6 J.	0,40	169	1,13	481
6.	B.S.	13 J.	1,15	725	1,82	993
7.	E.K.	3 J.	1,48	120	2,55	211
8.	D.B.	3 J.	2,08	421	7,65	770
9.	E.K.	6 J.	3,0	850	6,34	1780
10.	A.K.	3 J.	0,91	125	1,55	213
11.	R.W.	4 J.	1,0	-	-	-
12.	E.F.	12 J.	0,77	133	0,77	133
13.	N.S.	7 J.	1,0	362	2,74	395

Tabelle 5

Dyspepsien und Toxikosen

Ausscheidung von freiem und gesamtem p-Tyramin bei Enteritiden. Der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung der Einzelwerte beträgt für das freie p-Tyramin $1,09 \pm 0,91 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin, für das gesamte p-Tyramin $2,32 \pm 2,34 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin.

Lfd. Nr.	Name	Alter	Diagnose	Freies p-Tyramin $\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin	Gesamt p-Tyram. $\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreat.
1.	U.K.	2 1/2 J.	Dyspepsie	2,04	2,1
2.	H.M.	5 Mon.	Dyspepsie	-	1,37
3.	J.K.	1 Mon.	Dyspepsie	-	2,22
4.	B.L.	1 3/4 J.	Toxikose	0,42	0,47
5.	M.F.	5 Mon.	Toxikose	1,41	7,05
6.	H.R.	5 Mon.	Toxikose	1,29	1,58
7.	N.B.	2 Mon.	Toxikose	0,23	1,13
8.	B.S.	5 Mon.	Toxikose	1,6	-
9.	D.L.	10 Mon.	Toxikose	1,2	1,2
10.	K.E.	9 Mon.	Toxikose	0	0
11.	M.N.	11 Mon.	Toxikose	2,71	6,05

Tabelle 6

Eiweißverwertungsstörungen
des Darmes

Ausscheidung von freiem und gesamtem p-Tyramin bei Eiweißverwertungsstörungen des Darmes. Der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung der Einzelwerte beträgt für das freie p-Tyramin $3,16 \pm 1,98 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin, für das gesamte p-Tyramin $9,16 \pm 8,11 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin.

Lfd. Nr.	Name	Alter	Diagnose	Freies p-Tyram. $\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreat.	Gesamt p-Tyr. $\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreat.
1.	G.E.	1 J.	Mucoviscidose	6,1	27,8
2.	K.S.	5 J.	Mucoviscidose	1,2	4,23
3.	R.S.	3 J.	Mucoviscidose	1,25	-
4.	S.V.	3 J.	Mucoviscidose	0,57	1,91
5.	K.W.	2 J.	Mucoviscidose	2,44	3,92
6.	L.M.	2 J.	Coeliakie	4,05	8,05
7.	L.M.	2 J.	Coeliakie	5,7	7,6
8.	G.S.M.	3 J.	Coeliakie	2,1	4,8
9.	P.B.	8 Mo	Coeliakie	3,75	6,2
10.	K.Z.	6 Mo	Malabsorption unbek.Ursache	5,57	19,5
11.	K.P.	3 J.	Malabsorption unbek.Ursache	2,0	7,56

Tabelle 7

Frühgeborene mit H y p e r t y r o s i n ä m i e

Ausscheidung von freiem und gesamtem p-Tyramin bei Frühgeborenen mit einer Tyrosinstoffwechselstörung. Der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung der Einzelwerte beträgt für das freie p-Tyramin $9,86 \pm 2,85 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin, für das gesamte p-Tyramin nach Hydrolyse $14,65 \pm 2,47 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin.

Lfd. Nr.	Name	Gewicht	Tyrosin im Blut (in mg%)	Freies p-Tyram. $\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatin.	Gesamt p-Tyram. $\mu\text{g}/\text{mg}$ Kr.
1.	C.R.	1830 g	29		19,4
2.	E.X.	2000 g	28		13,4
3.	E.X.	2000 g	22,5		13,7
4.	B.B.	1500 g	25		13,0
5.	C.S.	2120 g	29		14,2
6.	R.B.	2450 g	30	8,25	
7.	D.P.	2620 g	15	14,80	
8.	A.F.	1530 g	15	7,90	
9.	F.v.E.	1960 g	24,7	9,80	
10.	D.W.	1520 g	23,5	8,55	

Tabelle 8

Kinder mit Neuroblastom

Ausscheidung von freiem und gesamtem p-Tyramin bei Kindern mit einem Neuroblastom. Der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung der Einzelwerte beträgt für das freie p-Tyramin $1,67 \pm 0,80 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin bzw. $378 \pm 356 \mu\text{g}/\text{Tag}$, für das gesamte p-Tyramin $2,20 \pm 0,86 \mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin, bzw. $430 \pm 220 \mu\text{g}/\text{Tag}$.

Lfd. Nr.	Name	Alter	Freies p-Tyramin		Gesamt p-Tyramin	
			$\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreat.	$\mu\text{g}/\text{Tag}$	$\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreat.	$\mu\text{g}/\text{Tag}$
1.	I.M.	2 J.	1,59	187	3,38	397
2.	E.V.	5 J.	1,39	140	1,82	184
3.	E.V.	5 J.	0,91	279	1,37	418
4.	W.K.	4 J.	2,8	905	2,24	720

Tabelle 9

Mittelwerte aller untersuchten Gruppen

Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung der Einzelwerte der Ausscheidung von freiem und gesamtem p-Tyramin bei den untersuchten Gruppen, berechnet auf die Kreatinin-Ausscheidung und auf den 24-Stunden-Sammelurin.

Untersuchte Gruppe	<u>$\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin</u>		<u>$\mu\text{g}/24$ Stunden</u>	
	frei	gesamt	frei	gesamt
1. Frühgeborene	1,27 $\pm$ 0,82	2,19 $\pm$ 1,47	63,5 $\pm$ 59	-
2. Neugeborene	1,07 $\pm$ 0,75	2,76 $\pm$ 2,04	43 $\pm$ 31	92 $\pm$ 92
3. Säuglinge	1,97 $\pm$ 0,75	3,09 $\pm$ 0,88	180 $\pm$ 124	299 $\pm$ 224
4. Kleinkinder	1,18 $\pm$ 0,77	2,74 $\pm$ 2,24	405 $\pm$ 261	748 $\pm$ 591
5. Frühgeborene m. Hypertyrosinämie	9,86 $\pm$ 2,85	14,65 $\pm$ 2,47	-	-
6. Toxikosen	1,09 $\pm$ 0,91	2,32 $\pm$ 2,34	-	-
7. Eiweißverwer- tungsstörungen	3,16 $\pm$ 1,98	9,16 $\pm$ 8,11	-	-
8. Neuroblastome	1,67 $\pm$ 0,80	2,20 $\pm$ 0,86	378 $\pm$ 356	430 $\pm$ 220

Tabelle 10

T - T e s t

Signifikanz der Mittelwerte der p-Tyramin-Ausscheidung / mg Kreatinin, bezogen auf die entsprechende Altersgruppe bzw. auf die Gruppe der Klein- und Schulkinder.

Verglichene Gruppen	Freies p-Tyramin	Gesamt p-Tyramin
1. Frühgeborene / Kleinkinder	0,45 > P>0,40	0,35 > P>0,30
2. Neugeborene / Kleinkinder	0,40 > P>0,35	0,475 > P>0,45
3. Säuglinge / Kleinkinder	0,01 > P>0,005	0,35 > P>0,30
4. Enteritiden / Säuglinge	0,025 > P>0,0125	0,2 > P>0,15
5. Eiweißverwertungsstörungen / Kleinkinder	0,0025 > P>0,0005	0,0125 > P>0,01
6. Hypertyrosinämien / Frühgeborene	0,0005 » P	0,0005 » P
7. Neuroblastome / Kleinkinder	0,15 > P>0,1	0,35 > P>0,3

Freies p-Tyramin

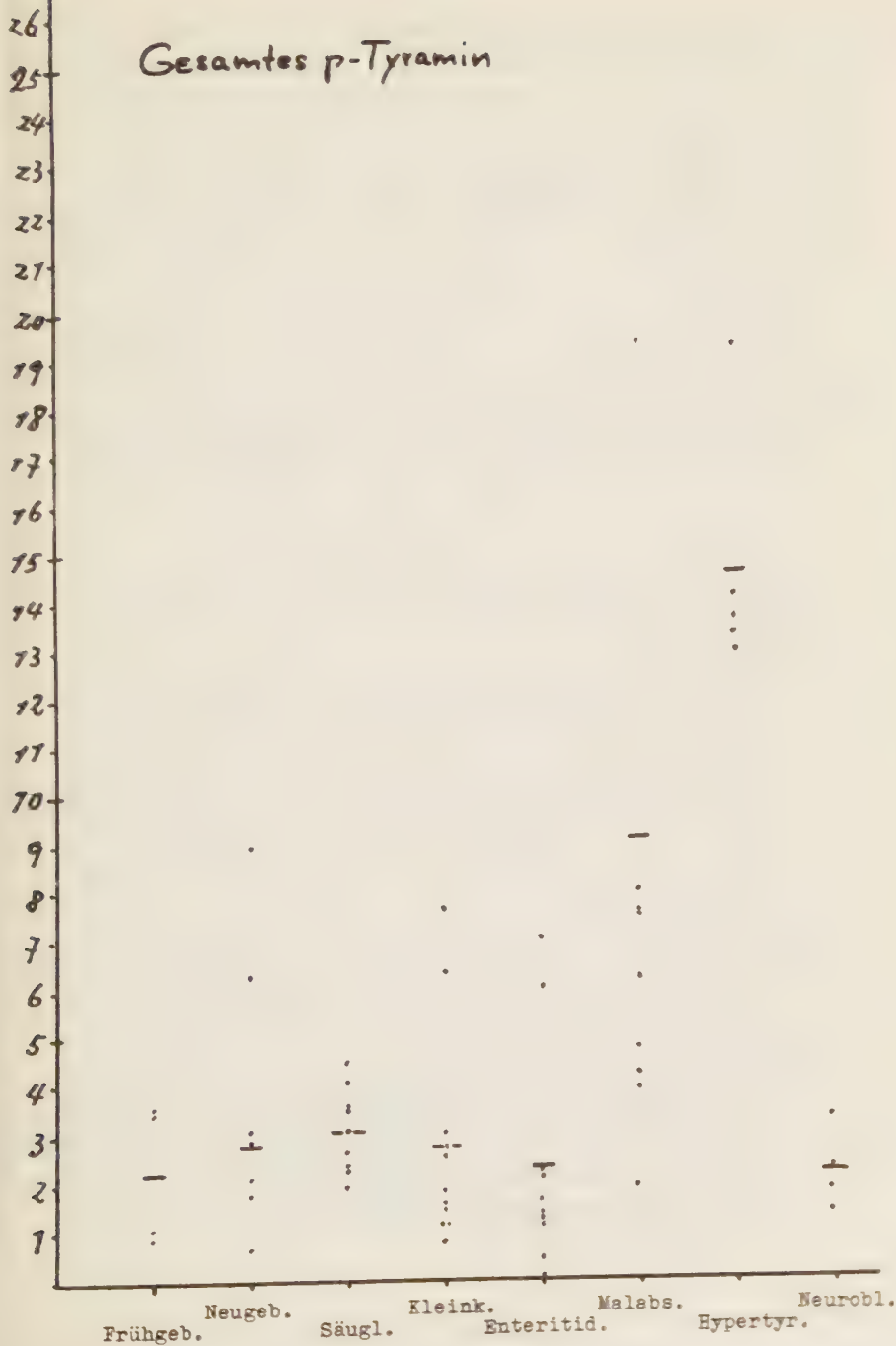
mg/mg Kreat.

22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

Leber, Niere, Muskel, Blut, Knochenmark, Gehirn, Herz

µg/mg Kreat.

Gesamtes p-Tyramin



Benutzte Formeln

1. Standardabweichung der Einzelwerte:

$$s = \sqrt{s^2}$$

$$s^2 = \frac{1}{N-1} \left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N} \right)$$

2. T - Test:

$$t = \frac{x - x_1}{s_D}$$

$$s_D = \sqrt{\frac{s^2_{xx'}}{N} + \frac{s^2_{xx'}}{N'}}$$

$$s^2_{xx'} = \frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N} + \sum x'^2 - \frac{(\sum x')^2}{N'}}{N+N' - 2}$$

Auswertung der Tabellen

1. Die p-Tyramin-Ausscheidung bezogen auf die Kreatinin-Ausscheidung:

- a) In den einzelnen Altersstufen ergaben sich geringe Unterschiede in der Ausscheidung von freiem sowie von gesamtem p-Tyramin. Die p-Tyramin-Ausscheidung bei Frühgeborenen mit einem normalen Tyrosin-Spiegel im Blut, bei Neugeborenen und bei Klein- und Schulkindern unterscheidet sich nicht signifikant. Säuglinge scheiden dagegen signifikant mehr freies p-Tyramin aus als diese Gruppen.
- b) Bei Dyspepsie und Toxikose wird eher etwas weniger p-Tyramin als bei Vergleichskindern ausgeschieden. Der Unterschied ist nur bei der Ausscheidung von freiem p-Tyramin signifikant.
- c) Bei Eiweißverwertungsstörungen des Darmes liegt die p-Tyramin-Ausscheidung signifikant höher als die Ausscheidung der Vergleichsgruppe. Die Streuung der Einzelwerte ist jedoch beträchtlich, neben stark erhöhten findet man auch normale Ausscheidungen.

d) Frühgeborene mit einer Hypertyrosinämie scheiden weit mehr p-Tyramin aus als Frühgeborene mit einem normalen Tyrosinspiegel im Blut.

e) Die Kinder mit einem Neuroblastom zeigen keine erhöhte p-Tyramin-Ausscheidung im Vergleich zu gesunden Kindern.

Die Streuung ist im allgemeinen bei der Ausscheidung des gesamten p-Tyramins größer als bei der Ausscheidung des freien p-Tyramins.

2. Die p-Tyramin-Ausscheidung bezogen auf den 24-Stunden-Sammelurin:

Die p-Tyramin-Ausscheidung schwankt stark. Frühgeborene und Neugeborene scheiden viel weniger, Säuglinge etwas weniger p-Tyramin in 24 Stunden aus als Klein- und Schulkinder.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

1. Die Ausscheidung von freiem p-Tyramin bei gesunden Erwachsenen beträgt nach SJOERDSMA 190-430 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ (95), nach LEVINE 200-600 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ (58), nach UDENFRIEND 200-300 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ (106). Bei einer mittleren Kreatinin-Ausscheidung von 2 g / Tag entspricht dies einer Ausscheidung von 0,1 - 0,35 μg freien p-Tyramins je mg Kreatinin.

Bei Kindern wurde die Ausscheidung von freiem p-Tyramin von PERRY und Mitarbeitern papierchromatographisch semi-quantitativ (84) und von STUDNITZ und Mitarbeitern fluoreszenzoptisch (103) nach der Methode von OATES (75) bestimmt. PERRY und Mitarbeiter fanden, unter Berücksichtigung der Wiedergewinnungsrate von ca. 30 %, bei Kindern im Alter von 2 1/2 bis 10 Jahren eine Ausscheidung von 0,3-1,5 $\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin. STUDNITZ und Mitarbeiter fanden eine p-Tyramin-Ausscheidung von 0,25 - 1,5 $\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren.

Bezogen auf die Kreatinin-Ausscheidung scheiden Kinder also wesentlich mehr freies p-Tyramin als Erwachsene aus. Unsere Werte für die Ausscheidung von freiem p-Tyramin bei Kindern liegen mit $1,18 \pm 0,77$ (0,4 - 3,0) $\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin noch etwas höher als die von PERRY und STUDNITZ und Mitarbeitern gefundenen Werte.

Bezogen auf den 24-Stunden-Urin dagegen beträgt die Ausscheidung von freiem p-Tyramin bei den von uns untersuchten Klein- und Schulkindern 405 ± 261 (120-850) $\mu\text{g}/\text{Tag}$ und entspricht damit etwa den für Erwachsene angegebenen Werten.

2. Die Ausscheidung des gesamten p-Tyramins nach Hydrolyse verhält sich beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern ähnlich wie die des freien p-Tyramins.

TOMPSETT gibt für Erwachsene eine p-Tyramin-Ausscheidung von 800-2600 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ nach Hydrolyse an (105). Dies entspricht 0,4 - 1,3 $\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin. Unsere Werte bei Klein- und Schul-

kindern liegen bezogen auf die Kreatinin-Ausscheidung mit $2,74 \pm 2,24$ ($0,77 - 7,65$) $\mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin beträchtlich höher, bezogen auf den 24-Stunden-Urin mit 748 ± 591 ($133 - 1845$) $\mu\text{g}/\text{Tag}$ dagegen etwas niedriger.

3. Vergleicht man die Ergebnisse der verschiedenen untersuchten Gruppen miteinander, so lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

a) Auf die Gruppe der Klein- und Schulkinder bezogen ergibt sich bei den verschiedenen Altersgruppen nur bei den Säuglingen eine signifikant unterschiedliche Ausscheidung des p-Tyramins/mg Kreatinin. Die Tatsache, daß die p-Tyramin-Ausscheidung im Urin bei den Säuglingen relativ etwas größer als bei den Klein- und Schulkindern ist, entspricht der Beobachtung, daß Stühle von Säuglingen relativ etwas mehr p-Tyramin enthalten als Stühle von Kleinkindern (17). Der Schluß liegt nahe, daß im Darm von Säuglingen vielleicht wegen des etwas höheren Eiweißgehaltes ihrer Nahrung mehr p-Tyramin gebildet wird.

b) Die normale oder ein wenig verminderte Ausscheidung von p-Tyramin im Urin bei schweren Enteritiden entspricht der normalen oder stark verminderten Ausscheidung von p-Tyramin und anderen Aminen in dyspeptischen Stühlen (17A). Dieser Befund macht es unwahrscheinlich, daß Amine entsprechend der Theorie von MORO (73) einen wesentlichen Einfluß auf die sekundäre Symptomatik der Enteritis nehmen.

c) Die erhöhte p-Tyramin-Ausscheidung im Urin bei Eiweißverwertungsstörungen spricht dafür, daß infolge des erhöhten Eiweißangebotes im Darm vermehrt p-Tyramin gebildet wird, und daß dieses durch Darmbakterien gebildete p-Tyramin im Urin ausgeschieden werden kann. Da nach HORWITZ und Mitarbeitern nur ein kleiner Teil des resorbierten p-Tyramins nicht dem oxydativen Abbau anheimfällt (45), muß beträchtlich mehr p-Tyramin aus dem Darm aufgenommen werden, wenn es zu einer eindeutigen Vermehrung der Ausscheidung im Urin kommen soll. Offensichtlich findet unter den Bedingungen

einer Eiweißverwertungsstörung des Darmes eine solche Vermehrung der p-Tyramin-Resorption aus dem Darm statt, die zu einer Erhöhung der Ausscheidung im Urin führt, Diese Befunde sprechen dafür, daß das im Urin ausgeschiedene p-Tyramin zumindest zu einem Teil aus dem Darm stammt. Damit werden die Befunde und Deutungen von AWAPARA und Mitarbeitern und von PERRY und Mitarbeitern (2, 82) durch unsere Ergebnisse, die unter völlig anderen Versuchsbedingungen gewonnen wurden, bestätigt.

d) Die stark vermehrte p-Tyramin-Ausscheidung bei der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener könnte dagegen für eine endogene Entstehung des p-Tyramins im Körper auf Grund des erhöhten Tyrosinspiegels im Blut sprechen. Bei Kindern mit einer Tyrosinose auf Grund eines Enzymdefektes wurde von GJESSING, JAGENBURG und WOOLF die p-Tyramin-Ausscheidung untersucht (34). p-Tyramin scheint hier nicht regelmäßig stark vermehrt ausgeschieden zu werden; nur JAGENBURG berichtet in einem Fall von einer hohen p-Tyramin-Ausscheidung, WOOLF fand gering erhöhte p-Tyramin- und Octopamin-Ausscheidungen. Wenn bei der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener auch vermehrt Octopamin ausgeschieden würde, würde dies bei der Bestimmung des gesamten p-Tyramins nach Hydrolyse miterfaßt werden. Papierchromatographisch läßt sich jedoch bei diesen Frühgeborenen kein Octopamin nachweisen. Neben p-Tyramin wird lediglich 3-Methoxytyramin und Normetanephrin vermehrt ausgeschieden. Dies kann bedeuten, daß bei der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener p-Tyramin bevorzugt über Dopamin statt über Octopamin zu Noradrenalin umgebaut wird.

e) Unser Befund einer normalen p-Tyramin-Ausscheidung bei 3 Kindern mit einem Neuroblastom entspricht den Ergebnissen von von STUDNITZ und Mitarbeitern (103). Diese fanden bei 20 Kindern mit einem Neuroblastom nur bei 2 Fällen eine stark erhöhte p-Tyramin-Ausscheidung, bei 3 weiteren Fällen eine gering erhöhte p-Tyramin-Ausscheidung.

4. Nach den Ergebnissen von AWAPARA und PERRY und Mitarbeitern (2, 82), die durch unsere Untersuchungen bei enteralen Eiweißverwertungsstörungen bestätigt werden, läßt sich als gesichert annehmen, daß im Darm gebildetes p-Tyramin im Urin ausgeschieden wird.

Untersuchungsergebnisse anderer Autoren sprechen jedoch dafür, daß daneben auch eine endogene Bildung von p-Tyramin aus Tyrosin möglich ist. SPECTOR konnte kleine Mengen von p-Tyramin im Gewebe nachweisen (100). Die Tatsache, daß auch in der Niere ein geringer p-Tyramingehalt gefunden wurde (49), unterstützt die Ansicht von OATES (75) und älteren Autoren (43, 44, 67), daß p-Tyramin in der Niere gebildet wird. Für die Ansicht derjenigen Autoren, die eine körpereigene unspezifische Aminosäuredekarboxylase, und damit eine endogene Dekarboxylierung von Tyrosin zu Tyramin annehmen (58, 66, 76, 77, 95), wird die verringerte p-Tyramin-Ausscheidung nach Gabe von Dekarboxylasehemmern angeführt (57, 75, 76). Möglicherweise beruht diese Wirkung jedoch auch zum Teil auf einer Hemmung der bakteriellen Dekarboxylasen. Untersuchungen der p-Tyramin-Ausscheidung bei der Phenylketonurie sprechen auch für eine endogene p-Tyramin-Entstehung: Heterozygote, die einen Phenylalanin-Hydroxylase-Mangel und infolgedessen eine verminderte Bildung von Tyrosin aus Phenylalanin aufweisen, scheiden auch weniger p-Tyramin aus. LEVINE und Mitarbeiter fanden bei Heterozygoten unter MAO-Hemmung eine p-Tyramin-Ausscheidung von 218 ± 15 g/8 Std. im Vergleich zu 532 ± 178 g/8Std. bei Kontrollpersonen (57).

Diese Untersuchungsergebnisse werden nun durch unseren Befund einer erhöhten p-Tyramin-Ausscheidung bei der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener bestätigt. Da der Stuhl bei Frühgeborenen mit Hypertyrosinämie nicht mehr p-Tyramin enthält als bei Frühgeborenen mit normalem Tyrosinspiegel (17A), ist die Möglichkeit ausgeschlossen, daß bei der Hypertyrosinämie Tyrosin vermehrt in den Darm gelangt, dort

dekarboxyliert und als p-Tyramin resorbiert und im Urin ausgeschieden wird. Das bei der Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener im Urin ausgeschiedene p-Tyramin entsteht also mit großer Wahrscheinlichkeit endogen.

Als gesichert kann die endogene Bildung von p-Tyramin jedoch erst angenommen werden, wenn ein unumstrittener Nachweis einer körpereigenen Dekarboxylase für p-Tyrosin vorliegt.

Z U S A M M E N F A S S U N G

- 1.) Es wird ein Überblick über die bisher veröffentlichten Arbeiten, die sich mit der p-Tyramin-Ausscheidung im Urin befassen, gegeben, sowie eine kurze Darstellung der derzeitigen Kenntnisse und Anschauungen über Bildung, Stoffwechsel und Funktion von p-Tyramin.
- 2.) Die von uns verwandten Methoden von KAKIMOTO und ARMSTRONG (48) sowie von OATES (75) werden beschrieben.
- 3.) Nach der Methode von OATES wurde die p-Tyramin-Ausscheidung fluorimetrisch bei gesunden Kindern verschiedener Altersklassen bestimmt, sowie bei Kindern mit Enteritiden, mit enteralen Eiweißverwertungsstörungen, mit einem Neuroblastom und bei Frühgeborenen mit Hypertyrosinämie.
 - a) Auf die Kreatinin-Ausscheidung bezogen beträgt die p-Tyramin-Ausscheidung bei Klein- und Schulkindern $1,18 \pm 0,77 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin freies p-Tyramin und $2,74 \pm 2,24 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin Gesamt-p-Tyramin. Die Ausscheidung bei unreifen und reifen Neugeborenen liegt in derselben Größenordnung, wenn keine Hypertyrosinämie vorliegt. Die p-Tyramin-Ausscheidung der Säuglinge beträgt $1,97 \pm 0,75 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin freies p-Tyramin und $3,09 \pm 0,88 \mu\text{g}/\text{mg}$ gesamtes p-Tyramin. Bei Säuglingen mit Toxikose auf dem Boden einer Enteritis findet sich keine Erhöhung der p-Tyramin-Ausscheidung. Signifikant erhöht ist die p-Tyramin-Ausscheidung bei Eiweißverwertungsstörungen des Darmes mit $3,16 \pm 1,98 \mu\text{g}/\text{mg}$ freien p-Tyramins und $9,16 \pm 8,11 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin gesamten p-Tyramins. Besonders erhöht ist die p-Tyramin-Ausscheidung bei der Tyrosin-stoffwechselstörung Frühgeborener mit $9,86 \pm 2,85 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin freien p-Tyramins und $14,65 \pm 2,47 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin gesamten p-Tyramins. Die Kinder mit einem Neuroblastom weisen keine erhöhte p-Tyramin-Ausscheidung auf.

b) Soweit ein 24-Stunden-Urin gesammelt werden konnte, wird auch die p-Tyramin-Ausscheidung/Tag angegeben. Klein- und Schulkinder scheiden $405 \pm 261 \mu\text{g/Tag}$ freies p-Tyramin und $748 \pm 591 \mu\text{g/Tag}$ Gesamt-p-Tyramin aus. Die p-Tyramin-Ausscheidung/Tag bei Säuglingen ($180 \pm 124 \mu\text{g/Tag}$ freies p-Tyramin und $299 \pm 224 \mu\text{g/Tag}$ Gesamt-p-Tyramin), bei Neugeborenen $46 \pm 31 \mu\text{g/Tag}$ freies p-Tyramin und $92 \pm 92 \mu\text{g/Tag}$ Gesamt-p-Tyramin) und bei Frühgeborenen ($63,5 \pm 69 \mu\text{g/Tag}$ freies p-Tyramin) liegt dem Alter entsprechend niedriger.

- 4.) Die Ergebnisse werden in Bezug auf die erörterten Fragen diskutiert. Folgende Schlüsse lassen sich ziehen:
- a) Kinder scheiden wesentlich mehr freies p-Tyramin/mg Kreatinin als Erwachsene aus.
 - b) Die "Amintheorie" MOROs wird durch unseren Befund einer normalen oder wenig verminderten Ausscheidung von p-Tyramin bei schweren Enteritiden nicht bestätigt.
 - c) Unsere Fälle von Neuroblastom wiesen keine erhöhte p-Tyramin-Ausscheidung auf.
 - d) Die erhöhte p-Tyramin-Ausscheidung im Urin bei Eiweißverwertungsstörungen des Darmes zeigt, daß zumindest ein Teil des im Urin ausgeschiedenen p-Tyramins exogen durch die Tätigkeit von Darmbakterien aus dem Eiweißangebot des Darminhaltes entsteht. Die etwas erhöhte p-Tyramin-Ausscheidung/mg Kreatinin bei den Säuglingen im Vergleich zu den anderen Altersgruppen läßt sich möglicherweise auch auf den höheren Eiweißgehalt der Säuglingsnahrung zurückführen.
 - e) Die erhöhte p-Tyramin-Ausscheidung im Urin Frühgeborener mit einer Tyrosinstoffwechselstörung läßt sich bis jetzt jedoch nur durch eine endogene Bildung von p-Tyramin aus Tyrosin mit Hilfe einer körpereigenen Dekarboxylase erklären. Neben der exogenen Herkunft ist also sehr wahrscheinlich auch eine endogene Bildung von p-Tyramin möglich.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ASATOOR, A.M.; LEVI, A.J. and MILNE, M.D.: Tranlycypromine and cheese.
Lancet II/1963, 733-734.
2. AWAPARA, J.; PERRY, T.L.; HANLY, C. and PECK, E.:
Substrate specifity of DOPA-decarboxylase.
Clin.Chim.Acta 10, 286-289 (1964).
3. AWAPARA, J.; SANDMAN, R.P. and HANLY, C.: Activation of
DOPA-decarboxylase by pyridoxal phosphate.
Arch.Biochem.Biophys.98, 520-525 (1962).
4. AXELROD, J.: An enzyme for the deamination of sympatho-
mimetic amines: properties and distribution.
J.Pharmacol.Exper.Therap., 110, 2 (1954).
5. AXELROD, J.: Enzymatic formation of adrenaline and other
catechols from monophenols.
Science 140, 499-500 (1963).
6. AXELROD, J.: The enzymatic N-methylation of serotonin
and other amines.
J.Pharmacol.Exper.Therap. 138, 28-33 (1962).
7. AXELROD, J.; INSCOE, J.K. and DALY, J.: Enzymatic forma-
tion of o-methylated dihydroxyderivations from phenolic
amines and indoles.
J.Pharmacol.Exper.Therap. 149, 16-22 (1965)
8. AXELROD, J.; SENOH, S. and WITKOP, B.: O-methylation of
catechol amines in vivo.
J.Biol.Chem. 233, 697-701 (1958).
9. BAIN, W.: Further work on the pressor bases of the urine.
Lancet 178, 1190-1193 (1910).
10. BIRKHÄUSER, H., Helv.Chim.Acta 23, 1071 (1940)
(zitiert nach EPPS (= Nr.27)).
11. BLACKWELL, B.: Hypertensive crisis due to monoamine
oxidase inhibitors.
Lancet 26, 849-851 (1963).

12. BLASCHKO, H.: Substrate specificity of amino acid decarboxylases. *Biochim.biophysica acta* 4, 130-137 (1950)
13. BLASCHKO, H.; RICHTER, D. and SCHLOSSMANN, H.: The oxidation of adrenaline and other amines. *Biochem.J.* 31, 2187-2196 (1937).
14. BRAVERMAN, L.E.; SULLIVAN, R.M.; ARKY, R.A.; ENGELMANN, K. and THURM, R.: Tyramine test for pheochromocytoma in thyrotoxicosis. *J.Clin.Endocr.* 25, 1134-1135 (1965).
15. BRAY, H.G.; THORPE, W.V. and WHITE, K.: The fate of certain organic acids and amides in the rabbit. 10. The application of paperchromatography to metabolic studies of hydroxy-benzoic acids and amides. *Biochem.J.* 46, 271 (1950).
16. BREMER, H.J. und DENGLER, H.: Amine im menschlichen Stuhl. 1. Untersuchungen über das Vorkommen von Oxyphenyläthylaminen in normalen Säuglings- und Kinderstühlen. *Zschr.Kinderhk.* 97, 264-274 (1966).
17. BREMER, H.J.: Amine im menschlichen Stuhl. 2. Bestimmung des p-Tyramin-Gehaltes in Stühlen von Kindern verschiedener Altersklassen. *Zschr.Kinderhk.* 97, 275, (1966).
- 17A. BREMER, H.J.: unveröffentlichte Befunde.
18. BRIDGERS, W.F. and KAUFMAN, S.: The enzymatic conversion of epinine to epinephrine. *J.Biol.Chem.* 237, 526-528 (1962).
19. BRIEGER: Über Ptoamine, Berlin 1885/1886. (Zitiert nach M.GUGGENHEIM: Die biogenen Amine. Basel - New York 1951, S.524).
20. BURCHARD, H.: Wie weit ist das Vorkommen von Histamin im Organismus sicher erwiesen? *Klin.Wschr.* 13, 1073-1076 (1934).
21. BURN, J.H. and RAND, M.J.: The action of sympathomimetic amines in animals treated with reserpine. *J.Physiol.* 144, 314-336 (1958).

22. CARLSSON, A. and WALDECK, B.: β -hydroxylation of tyramine in vivo.
Acta pharmac.tox. 20, 371-374 (1963).
23. CREVELING, C.R.; DALY, J.W.; WITKOP, B. and UDENFRIEND, S.: Substrates and inhibitors of dopamine- β -oxidase.
Biochem.Biophys.Acta 64, 125-134 (1962).
24. CREVELING, C.R.; LEVITT, M. and UDENFRIEND, S.: An alternative route for biosynthesis of norepinephrine.
Life Sci.10, 523-526 (1962).
25. DAVISON, A.N.: Physiological role of monoamine oxidase.
Physiol.Rev. 38, 729-747 (1958).
26. ENGER, R. und ARNOLD, H.: Die quantitative Auswertung der 1,2-Nitrosnaphtholreaktion für Urinuntersuchungen bei Hypertonikern und Blutdruckgesunden auf tyraminähnliche Stoffe.
Zschr.Klin.Med. 132, 271-282 (1937).
27. EPPS, H.M.R.: The development of amine oxidase activity by human tissues after birth.
Biochem.J.39, 37-42 (1945).
28. EWINS, A.J. and LAIDLAW, P.P.: The fate of parahydroxyphenylethylamine in the organism.
J.Physiol.41, 79-87 (1910/11).
29. FELLMAN, J.H.: Purification and properties of adrenal 1-DOPA-Dekarboxylase.
Enzymologia 20, 366-376 (1958/59).
30. FISCHER, J.E.; MUSACCHIO, J.; KOPIN, I.J. and AXELROD, J.: Effects of denervation on the uptake and β -hydroxylation of tyramine in the rat salivary gland.
Life Sci.3, 413-419 (1964).
31. GALE, E.F.: Production of amines by bacteria. II. Production of tyramine by streptococcus faecalis.
Biochem.J.34, 846-852 (1940).
32. GALE, E.F., Chem.Ind.19, 721 (1941). (Zitiert bei EPPS = Nr.27)
33. GJESSING, L. and ARMSTRONG, M.D.: Occurrence of (-)-sympatol in oranges.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med.N.Y. 114, 226-229 (1963).

34. GJESSING, L.R. (Herausgeber): Symposium on tyrosinosis.
Oslo 1966, S.72-73.
35. GREEN, A.L. and HAUGHTON, T.H.: A colorimetric method for
the estimation of monoamine oxidase.
Biochem.J. 78, 172-175 (1961).
36. GRIMES, A.J.: Synthesis of ^{35}S labelled arylsulphates by
intact animals and by tissue preparations, with particular
recurrence to L-tyrosine O-sulphate.
Biochem.J. 73, 23-29 (1959).
37. HAGEN, P.: Observations on the substrate specificity of
DOPA-decarboxylase from ox adrenal medulla, human phaeo-
chromocytoma and human argentaffinoma.
Brit.J.Pharmacol.18, 175-182 (1962).
38. HARE, M.C.L.: Tyramine oxidase. I. A new enzyme system in
liver.
Biochem. J.22, 968-979 (1928).
39. HEINSEN, H.A. und WOLF, H.J.: Tyramin als blutdruck-
steigernde Substanz beim blassen Hochdruck.
Klin.Wschr.13, 1688 (1934).
40. HOLTZ, P.: Chemischer Nachweis der fermentativen Tyramin-
bildung aus Nierengewebe.
Hoppe Seyler's Zschr.physiol.Chem.251, 226-232 (1938).
41. HOLTZ, P.; CREDNER, K. und WALTER, H.: Über die Spezifität
der Aminosäurendekarboxylasen.
Hoppe Seyler's Zschr.physiol.Chem.262, 111-119 (1940)
42. HOLTZ, P.; HEISE, R. und LÜDTKE, K.: Fermentativer Abbau
von l-Dioxyphenylalanin (DOPA) durch Niere.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path.191, 87-118 (1939).
43. HOLTZ, P.; HEISE, R. und SPREYER, W.: Fermentative Bildung
und Zerstörung von Histamin und Tyramin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path.188, 580-592 (1938).
44. HOLTZ, P. und JANISCH, H.: Über Tyraminbildung im Organis-
mus.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path.186, 684-693 (1937).

45. HORWITZ, D.; LOVENBERG, W.; ENGELMANN, K. and SJOERDSMA, A.
Monoamine oxidase inhibitors, tyramine, and cheese.
J.Amer.Med.Ass.188, 1108-1110 (1964).
46. JEPSON, J.B.; LOVENBERG, W.; ZALTZMAN, P.; OATES, J.A.;
SJOERDSMA, A. and UDENFRIEND, S.: Amine metabolism.
Studied in normal and phenylketonuric humans by mono-
amine oxidase inhibition.
Biochem. J. 74, 5p. (1960)
47. KAKIMOTO, Y. and ARMSTRONG, M.D.: Identification of
octopamine in animals treated with monoamine oxidase
inhibitors.
Fed.Proc.19, 295 (1960).
48. KAKIMOTO, Y. and ARMSTRONG, M.D.: The phenolic amines
of human urine.
J.Biol.Chem. 237, 208-214 (1962).
49. KAKIMOTO, Y. and ARMSTRONG, M.D.: On the identification
of octopamine in mammals.
J.Biol.Chem.237, 422-427 (1962).
50. KELLER, W.: Zur Amintheorie der Säuglingsintoxikation.
Zschr. Kinderhk.53, 253 (1932).
51. KOPIN, J.J. and GORDON, E.K.: Metabolism of norepin-
ephrine- H^3 released by tyramine and reserpine.
J.Pharmacol.Exp.Therap. 138, 351-359 (1962).
52. KRAUPP, O.; BERNHEIMER, H.; HEISTRACHER, P.; PAUM-
GARTNER, G. und SCHIEFTHALER, T.: 1-(4-Hydroxyphenyl)-
2-Methylaminoäthanol (Sympatol) im Harn eines Falles
mit Hochdruckkrisen.
Wien.klin.Wschr.73, 712-716 (1961).
53. LAURENT, S.O.; PESONEN, T. and ROINE, P.; VIRTANEN, A.J.:
Administration of agmatine and other amines to the rat
and their accumulation in the tissues.
Suomen Kemistilehti 29 B, 42-46 (1956).
54. LEETE, E. and MARION, L.: The biogenesis of alkaloids.
VII. The formation of hordenine and N-methyltyramine in
barley.
Canad.J.Chem.31, 126 (1953).

55. LEMBECK, F.; WINNE, D. and SEWING, K.F.: The cheese reaction.
Lancet I, 933 (1964).
56. LEVIN, E.Y. and KAUFMAN, S.: Studies on the enzyme catalyzing the conversion of 3,4-Dihydroxyphenylamine to norepinephrine.
J.Biol.Chem.236, 2043-2049 (1961).
57. LEVINE, R.J.; NIRENBERG, P.Z.; UDENFRIEND, S. and SJOERDSMA, A.: Urinary excretion of phenethylamine and tyramine in normal subjects and heterozygous carriers of phenylketonuria.
Life Sci.3, 651-665 (1964).
58. LEVINE, R.J.; OATES, J.A.; VENDSALU, A. and SJOERDSMA, A.: Studies on the metabolism of aromatic amines in relation to altered thyroid function in man.
J.Clin.Endocr.22, 1242-1250 (1962).
59. LEVINE, R.J. and SJOERDSMA, A.: Monoamine oxidase activity in human tissues and intestinal biopsy specimens.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med.N.Y. 109, 225-227 (1962).
60. LINDMAR, R. und MUSCHOLL, E.: Die Verstärkung der Noradrenalinwirkung durch Tyramin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path.252, 122-133 (1965).
61. LINNEWEH, F.: Über die Pathogenese und die Grundlage zur Therapie der Säuglingsintoxikation.
Mschr.Kinderhk.85, 215-282 (1940).
62. LOEPER, M.; COTTET, H.; LESURE, A. et THOMAS, A.: La tyraminémie dans la ligature expérimentale des uretères.
Soc.Biol.Comptes rendus 128, 754-755 (1938).
63. LOEPER, M.; LESURE, A. et NETTER, A.: La tyraminémie normale et pathologique.
Ann.Méd., 44, 85-91 (1938).
64. LORANT, M.: Tumordiagnose durch einen neuen Test.
Med.Klin.59, 1978 (1964).
65. LOVENBERG, W.; LEVINE, R.J. and SJOERDSMA, A.: A sensitive assay of MAO activity in vitro. Application to heart and sympathetic ganglia.
J.Pharmacol.Exper.Therap.135, (7-10) (1962).

66. LOVENBERG, W.; WEISSBACH, H.; UDENFRIEND, S.: Aromatic L-amino acid decarboxylase.
J.Biol.Chem. 237. 89-93 (1962).
67. MARTIN, G.J.: The hypertensive effect of diets high in tyrosine.
Arch.Biochem.1, 337-401 (1943).
68. MEAKINS, J. and HARRINGTON, C.R.: Relation of histamine to intestinal intoxication.
J.Pharmacol.Exper.Therap.18, 455-465 (1921).
69. MELLANBY, E.: Quart.J.Med.9, 165 (1916) (zitiert nach MELNYKOWYCZ and JOHANSSON, = Nr.70).
70. MELNYKOWICZ, J. and JOHANSSON, K.R.: Formation of amines by intestinal microorganisms and the influence of chlortetracycline.
J.Exper.Med.N.Y. 101, 507-517 (1955).
71. MEYER, H. und ROMINGER, E.: Über Aminbildung im Säuglingsdarm und die Rolle des Amins bei der Säuglingstoxikose.
Jb.Kinderhk.108, 40-54 (1925).
72. MITOMA, C.; POSNER, H.S.; BOGDANSKY, D.F. and UDENFRIEND, S.: Biochemical and pharmacological studies on tyrosine and its meta and para analogues. A suggestion concerning phenylketonuria.
J.Pharmacol.Exper.Therap. 120, 188-194 (1957).
73. MORO, E.: Bemerkungen zur Lehre von der Säuglingsernährung. IV. Über die Intoxikation.
Jb.Kinderhk.94, 217-224 (1921).
74. NAKAJIMA, T. and SANO, I.: New metabolites of p-Tyramine from the urine of rats.
Biochim. Biophys.Acta 90, 37-44 (1964).
75. OATES, J.A.: Measurement of urinary tryptamine, tyramine and serotonin.
Meth.Med.Res., Chicago, 9, 169-174 (1961).
76. OATES, J.A.; GILLESPIE, L.; UDENFRIEND, S. and SJOERDSMA, A.: Decarboxylase inhibition and blood pressure reduction by α -methyl-3,4-dihydroxy-DL-phenylalanine.
Science 131, 1890-91 (1960).

77. OATES, J.A.; NIRENBERG, P.Z.; JEPSON, J.B.; SJOERDSMA, A. and UDENFRIEND, S.: Conversion of phenylalanine to phenethylamine in patients with phenylketonuria. Proc.Soc.Exper.Biol.Med.N.Y. 112, 1078-1081 (1963).
78. OCKLITZ, H.W. und SCHMIDT, E.F.: Die Bedeutung der pathogenen Colistämme (Dyspepsiecoli) für die akuten Durchfallserkrankungen des Säuglings. Beih.Arch.Kinderhk.28, 1954.
79. ORLA-JENSEN, S.; OLSEN, E.; GEYLL, T.K.: Danske Vidensk. Selsk. (Biol.Skrifter) 1945, 3,4,1. (zitiert nach MELNYKOWICZ und JOHANSSON = Nr.70).
80. PAFFRATH, H.: Untersuchungen über die Permeabilität des Darmes. Berlin 1930.
81. PERRY, T.L.; HANSEN, S.; HESTRIN, M. and MACINTYRE, L.: Exogenous urinary amines of plant origin. Clin.Chim.Acta 11, 24-34 (1965).
82. PERRY, T.L.; HESTRIN, M.; Mc DOUGALL, L. and HANSEN, S.: Urinary amines of intestinal bacterial origin. Clin.Chim.Acta 14, 116-123 (1966).
83. PERRY, T.L. and SCHRÖDER, W.A.: The occurrence of amines in human urine. Determination by combined ion exchange and paperchromatography. J.Chromatog.12, 358-373 (1963).
84. PERRY, T.L.; SHAW, K.N.F.; WALKER, D. and REDLICH, D.: Urinary excretion of amines in normal children. Pediatrics 30, 576-584 (1962).
85. PISANO, J.J.: A simple analysis for normetanephrine and metanephrine in urine. Clin.Chim.Acta 5, 406-414 (1960).
86. PISANO, J.J.; CREVELING, C.R. and UDENFRIEND, S.: Enzymatic conversion of tyramine to p-hydroxyphenylethanolamine (norsynephrine, octopamine). Biochim.Biophysica Acta 43, 566-568 (1960).
87. PISANO, J.J.; OATES, J.A.; KARMEN, A.; SJOERDSMA, A. and UDENFRIEND, S.: Identification of p-hydroxy- α -(methylaminomethyl) benzyl alcohol (synephrine) in human urine. J.Biol.Chem.236, 898-901 (1961).

88. POTTER, L.T. and AXELROD, J.: Studies on the storage of norepinephrine and the effect of drugs.
J.Pharmacol.Exp.Therap.140, 199-206 (1963).
89. RÖTHLER, H.: Über das Verhalten der Amine bei Dyspepsie und Intoxikation.
Jb.Kinderhk. 120, 162-185 (1928).
90. ROSENBAUM, S.: Zum Entstehungsmechanismus der Säuglings-intoxikation.
Mschr.Kinderhk. 47, 178-188 (1930).
91. SCHELINE, R.R.; WILLIAMS, R.T. and WIT, I.G.: Biological dehydroxylation.
Nature 188, 849-850 (1960).
92. SCHENKER, V. and SCHENKER, A.: Studies on human saliva: a tyramine-like component and its response to autonomic stimulation.
J.Nerv.Ment.Dis.128, 520-527 (1959).
93. SCHIFF, E.R. und KOCHMANN, R.: Zur Pathogenese der Ernährungsstörungen beim Säugling. I.Mitteilung: Chemische Leistungen der Colibakterien.
Jb.Kinderhk.99, 181-208 (1922).
94. SCHREIER, K.: Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsel bei Enteritis.
In: ADAM (Herausgeber), Säuglings-Enteritis, Stuttgart 1956, a) S.307; b) S.299.
95. SJOERDSMA, A.; LOVENBERG, W.; OATES, J.A.; CROUT, J.R. and UDENFRIEND, S.: Alterations in the pattern of amine excretion in man produced by a monoamine oxidase inhibitor.
Science 130, 225 (1959).
96. SMITH, P.: The determination of metabolites of catecholamines by chromatographic techniques.
In: VARLEY, H. and GOWENLOCK, A.H. (Herausgeber): The clinical chemistry of monoamines.
West-European Symposia on Clinical Chemistry, vol.2.
Amsterdam-London-New York 1963.

97. SMITH, I.: Chromatographic and electrophoretic techniques. Vol.I. London-New York 1960, a) S.297, b) S.97, 6) S.296.
98. SMITH, A.A. and WORTIS, S.B.: Formation and metabolism of N-acetylnormetanephine in the rat. *Biochim.Biophysica Acta* 60, 420-422 (1962).
99. SOURKES, T.L.: Inhibition of DOPA-decarboxylase by derivatives of phenylalanine. *Arch.Biochem.Biophys.*51, 444-456 (1954).
100. SPECTOR, S.; MELMON, K.; LOVENBERG, W. and SJOERDSMA, A.: The presence and distribution of tyramine in mammalian tissues. *J. Pharmacol.Exper.Therap.*140, 229-235 (1963).
101. STEWART, I.; NEWHALL, W.F. and EDWARDS, G.J.: The isolation of l-synephrine in the leaves and fruit of citrus. *J.Biol.Chem.*239, 930-932 (1964).
102. STEWART, I. and WHEATON, T.A.: l-octopamine in citrus: isolation and identification. *Science* 145, 60-61 (1964).
103. v.STUDNITZ, W.; KÄSER, H. and SJOERDSMA, A.: Spectrum of catechol amine biochemistry in patients with neuroblastoma. *New Engl. J.Med.*269, 232-235 (1963).
104. TEDESCHI, D.H. and FELLOWS, E.J.: Monoamine oxidase inhibitors: augmentation of pressor effects of peroral tyramine. *Science* 144, 1225-1226 (1964).
105. TOMPSETT, S.L.: The use of a cation-exchange resin in the determination of some basic substances (tyrosine, tyramine, kynurenine, 3-hydroxykyrenine and cystine) in urine. *Clin.Chim.Acta* 7, 51-54 (1962).
106. UDENFRIEND, S.: Fluorescence assay in biology and medicine. *Molecular Biol.* vol.3, London - New York 1962, S.134-135.
107. UDENFRIEND, S.; LOVENBERG, W. and SJOERDSMA, A.: Physiologically active amines in cannon fruits and vegetables. *Arch.Biochem.Biophys.*85, 487-490 (1959).

108. UDENFRIEND, S. and WYNGAARDEN, J.B.: Precursors of adrenal-epinephrine and norepinephrine in vivo.
Biochim.Biophys.Acta 20, 48-52 (1956).
109. WAALKES, T.P. and UDENFRIEND, S.: A fluorometric method for the estimation of tyrosine in plasma and tissues.
J.Laborat.Clin.Med., 50, 733-736 (1957).
110. WEISSBACH, H.; REDFIELD, B.G. and AXELROD, J.: The enzymatic acetylation of serotonin and other naturally occurring amines.
Biochim.Biophysica Acta 54, 190-192 (1961).
111. WERLE, E. und AURES, D.: Über die Reinigung und Spezifität der DOPA-Decarboxylase.
Hoppe-Seyler's Zschr.physiol.Chem. 316, 45-60 (1959).
112. WERLE, E. und MENNICKEN, G.: Über die Bildung von Tryptamin aus Tryptophan und von Tyramin aus Tyrosin durch tierisches Gewebe.
Biochem.Zschr. 291, 325-327 (1937).
113. WINTERSTEIN, E. und KÜNG, A.: Über das Auftreten von p-Oxyphenyläthylamin in Emmentaler Käse.
Hoppe-Seyler's Zschr.physiol.Chem. 59, 138-140 (1909).
114. WOLF, H.J. und HEINSEN, H.A.: Tyramin und Nierendurchblutung.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path.179, 15-23 (1935).
115. ZELLER, E.A.; STERN, R. und WENK, M., Helv.Chim.Acta 23, 3 (1940). (Zitiert bei EPPS = Nr.27).

Lebenslauf

Am 12.1.1939 wurde ich, Uta Jaenicke, in Wickersdorf in Thüringen als Tochter des Studienrats Joachim Hans Jaenicke und seiner Ehefrau Ruth, geb. König, geboren. Ich besuchte drei Jahre lang die Waldorfschule in Stuttgart, dann das humanistische Hölderlingymnasium. Nach der Reifeprüfung im Jahre 1959 begann ich in Tübingen mit dem Studium der Medizin und legte dort im Herbst 1961 die ärztliche Vorprüfung ab. Während der klinischen Semester studierte ich ein Semester in München, drei Semester in Basel, die letzten zwei Semester wieder in Tübingen. Am 16. Dezember 1964 schloß ich mein Studium mit dem Staatsexamen in Tübingen ab. Anschließend arbeitete ich bis zum Frühjahr 1966 in der Universitätskinderklinik an meiner Doktorarbeit.

